

**Evaluierung von verschiedenen Blutparametern (C-reaktives Protein,
Haptoglobin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , Laktat, Kreatinkinase)
als mögliche prognostische Faktoren bei Hunden mit unterschiedlichen
chirurgischen Erkrankungen**

von Saskia Triebel

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Evaluierung von verschiedenen Blutparametern (C-reaktives Protein,
Haptoglobin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , Laktat, Kreatinkinase)
als mögliche prognostische Faktoren bei Hunden mit unterschiedlichen
chirurgischen Erkrankungen**

Von Saskia Triebel

aus Erfurt

München 2019

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Chirurgie der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:
Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

Korreferent/en: Priv.-Doz. Dr. Karin Weber

Tag der Promotion: 27. Juli 2019

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	11
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	17
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATURÜBERSICHT	3
2.1 Akute-Phase-Reaktion	3
2.1.1 Historischer Ursprung der Akute-Phase-Reaktion.....	3
2.1.2 Akute-Phase-Proteine und deren Einteilung	3
2.1.3 Zytokine im Vergleich zu Akute-Phase-Proteinen.....	5
2.1.4 Funktion der Akute-Phase-Reaktion	6
2.1.5 Vergleich der humanen und tierischen Akut-Phase-Proteine	7
2.2 C-reaktives Protein.....	8
2.2.1 Definition und Nomenklatur des C-reaktiven Proteins	8
2.2.2 Struktur und Aufbau des C-reaktiven Proteins	8
2.2.3 Synthese des C-reaktiven Proteins	10
2.2.4 Funktion des C-reaktiven Proteins im Organismus.....	11
2.2.5 Bedeutung des C-reaktiven Proteins	12
2.2.5.1 In der Humanmedizin	12
2.2.5.2 In der Tiermedizin.....	14
2.3 Haptoglobin.....	16
2.3.1 Definition und Nomenklatur des Haptoglobins	16
2.3.2 Struktur und Aufbau des Haptoglobins	17
2.3.3 Synthese des Haptoglobins.....	17
2.3.4 Funktion des Haptoglobins im Organismus	18
2.3.5 Bedeutung des Haptoglobins.....	20
2.3.5.1 In der Humanmedizin	20
2.3.5.2 In der Tiermedizin.....	21
2.4 Interleukin-6.....	22

2.4.1	Definition und Nomenklatur des Interleukin-6	22
2.4.2	Struktur und Aufbau des Interleukin-6.....	22
2.4.3	Synthese des Interleukin-6	23
2.4.4	Funktion des Interleukin-6 im Organismus.....	24
2.4.5	Bedeutung des Interleukin-6	25
2.4.5.1	In der Humanmedizin	25
2.4.5.2	In der Tiermedizin.....	26
2.5	Tumornekrosefaktor- α	27
2.5.1	Definition und Nomenklatur des Tumornekrosefaktors.....	27
2.5.2	Struktur und Aufbau des Tumornekrosefaktors- α	28
2.5.3	Synthese des Tumornekrosefaktors- α	29
2.5.4	Funktion des Tumornekrosefaktors- α im Organismus.....	30
2.5.5	Bedeutung des Tumornekrosefaktors- α	31
2.5.5.1	In der Humanmedizin	31
2.5.5.2	In der Tiermedizin.....	32
2.6	Laktat	33
2.6.1	Definition und Nomenklatur des Laktats	33
2.6.2	Struktur und Aufbau des Laktats.....	33
2.6.3	Synthese des Laktats	34
2.6.4	Funktion des Laktats im Organismus.....	34
2.6.5	Bedeutung des Laktats	35
2.6.5.1	In der Humanmedizin	35
2.6.5.2	In der Tiermedizin.....	36
2.7	Kreatinkinase	36
2.7.1	Definition und Nomenklatur der Kreatinkinase	36
2.7.2	Struktur, Aufbau und Vorkommen der Kreatinkinase	37
2.7.3	Funktion der Kreatinkinase im Organismus.....	38
2.7.4	Bedeutung der Kreatinkinase	39

2.7.4.1	In der Humanmedizin	39
2.7.4.2	In der Tiermedizin.....	40
3	MATERIAL und METHODEN.....	43
3.1	Studiendesign	43
3.2	Patienten.....	44
3.2.1	Einschlusskriterien	44
3.2.2	Laboruntersuchung.....	45
3.2.3	Einteilung nach präoperativem Trauma	45
3.2.4	Gruppeneinteilung.....	46
3.2.5	Postoperative Behandlung und Dokumentation des weiteren Verlaufs	46
3.2.6	Komplikationen.....	46
3.2.7	Verstorben/Euthanasie	47
3.3	Messungen von C-reaktivem Protein, Haptoglobin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , Laktat und Kreatinkinase	48
3.3.1	C-reaktives Protein.....	48
3.3.2	Haptoglobin.....	48
3.3.3	Interleukin-6.....	49
3.3.4	Tumornekrosefaktor- α	49
3.3.5	Laktat.....	50
3.3.6	Kreatinkinase.....	50
3.4	Statistik.....	51
4	ERGEBNISSE	53
4.1	Verlauf der gemessenen Parameter über Tag 0, 1, 2, 3 und 4	54
4.1.1	C-reaktives Protein.....	54
4.1.2	Haptoglobin.....	56
4.1.3	Interleukin-6.....	57
4.1.4	Tumornekrosefaktor- α	58
4.1.5	Laktat.....	59

4.1.6	Kreatinkinase.....	60
4.2	Präoperatives Trauma	61
4.3	Komplikationen.....	62
4.4	Verstorben/Euthanasie	63
5	DISKUSSION	67
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	77
7	SUMMARY	79
8	LITERATURVERZEICHNIS	81
9	ANHANG	109
9.1	Tabellenverzeichnis	109
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	113
9.3	Tabellen.....	115
9.3.1	Werte an Tag 0 und den Tagen 1-3(±4) postoperativ.	116
9.3.1.1	C-reaktives Protein.....	116
9.3.1.2	Haptoglobin.....	118
9.3.1.3	Interleukin-6.....	120
9.3.1.4	Tumornekrosefaktor- α	122
9.3.1.5	Laktat	124
9.3.1.6	Kreatinkinase	126
9.3.2	Präoperatives Trauma.....	129
9.3.2.1	C-reaktives Protein.....	129
9.3.2.2	Haptoglobin.....	129
9.3.2.3	Interleukin-6.....	129
9.3.2.4	Laktat	130
9.3.2.5	Kreatinkinase	130
9.3.3	Komplikationen.....	130
9.3.3.1	C-reaktives Protein.....	130
9.3.3.2	Haptoglobin.....	131

9.3.3.3	Interleukin-6.....	131
9.3.3.4	Laktat	132
9.3.3.5	Kreatinkinase	133
10	DANKSAGUNG	135

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µl	Mikroliter
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
APP	Akute-Phase-Protein
APR	Akute-Phase-Reaktion
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CK	Creatin-Kinase (Kreatinkinase)
CK-BB	Muscle (M) type Creatin-Kinase (Isoenzym der Kreatinkinase bestehend aus zwei Muskulatur (M) - Untereinheiten), Brain (B) type Creatin-Kinase (Isoenzym der Kreatinkinase bestehend aus zwei Gehirn (B) - Untereinheiten)
CK-MB	Muscle (M) - Brain (B) type Creatin-Kinase (Isoenzym der Kreatinkinase bestehend aus einer Muskulatur (M) und Gehirn (B) - Untereinheit)
CO	Kohlenmonoxid
CrP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquor cerebrospinalis)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FCI	Fédération Cynologique Internationale
GM-CSF	Granulocyte/Makrophage colony-stimulating factor (Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender
Hb	Hämoglobin
Hp	Haptoglobin
IBD	Inflammatory Bowel Disease (Chronisch-entzündliche Darmerkrankung)
IFNβ	Interferon-β
IL	Interleukine
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IU	International Unit (Internationale Einheit)
kDa	kilo Dalton (Atomare Masseneinheit)
l	Liter
LPS	Lipopolysaccharid
mg	Milligramm
mmol	Millimol
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Boten-Ribonukleinsäure)
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat)
nm	Nanometer
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nichtsteroidale Antiphlogistika)
OHE	Ovariohysterektomie

OP	Operation
pg	Pikogramm
pKs Wert	Säurekonstante
SAA	Serum-Amyloid-A
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome (Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom)
TNF	Tumornekrosefaktoren
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
U	Unit (Unit, Enzymeinheit)

1 EINLEITUNG

1930 wurde durch TILLET und FRANCIS zum ersten Mal ein Parameter (C-reaktives Protein) im Serum von an Pneumonie erkrankten Menschen gefunden, der mit dem Outcome des Patienten korrelierte. Seitdem ist es in der Humanmedizin Routine, bestimmte Parameter während einer entzündlich bedingten Erkrankung zu bestimmen und die Therapie anhand der Ergebnisse gegebenenfalls anzupassen (THOMPSON et al., 1992; HOGARTH et al., 1997; HARTMANN et al., 2000; ALLIN et al., 2011).

Zu denjenigen Parametern, die als Akute-Phase-Protein (APP) bezeichnet werden, zählen vor allem das C-reaktive Protein (CrP) und Haptoglobin (Hp). Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktoren (TNF) stellen Modulatoren und Stimulatoren der Akute-Phase-Proteine dar (GAULDIE et al., 1987; ALSEMGEEEST et al., 1996). Kreatinkinase (CK) und Laktat sind Enzyme und Produkte des Körpers, die bei verschiedenen Krankheitszuständen (wie Myocardinfarkten, Sepsis, Schock) vermehrt auftreten (AKTAS et al., 1993; ALLEN u. HOLM, 2008; GÓMEZ-RAMOS et al., 2017).

Drei dieser Parameter (CrP, Laktat und CK) werden in der Veterinärmedizin bereits zur Routinediagnostik und Überwachung von systemischen Entzündungsprozessen, Magendrehungen und Myopathien genutzt. Dabei zeigte sich wie in der Humanmedizin, dass sich einige Parameter besser eignen als andere (GUZY, 1977; KNAPP, 2003; VERSCHOOF et al., 2015).

Das Messen von Hp, IL-6 und TNF zu diagnostischen Zwecken und zur Anpassung der Therapie ist in der Tiermedizin noch nicht etabliert. Es gibt jedoch Studien, die belegen, dass diese Parameter eine gute Aussage über das Outcome eines Patienten (Fieber, Erkrankungen der Nase, Anfallsgeschehen) geben können (LEMAY et al., 1990; SHEAHAN et al., 2010; MERBL et al., 2014). Eine Kommunikation mit den Patienten ist in der Veterinärmedizin mit Schwierigkeiten verbunden, weshalb diese Parameter frühzeitig mögliche Komplikationen anzeigen könnten.

Einige Parameter (IL-6, TNF) können aber nicht in jedem Standardlabor gemessen werden und benötigen bestimmte Verfahren. Der zu bestimmende

Parameter sollte eine genaue Aussage über den Krankheitsstatus und den Verlauf, inklusive möglicher auftretender Komplikationen des Patienten geben können.

Bisher gibt es nach unserem Wissensstand keine Studien, die die Parameter CrP, Hp, IL-6, TNF- α , Laktat und CK bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes miteinander verglichen haben. Das Ziel dieser Arbeit war es, zu zeigen, dass die Erhebung und laufende Mit-Einbeziehung dieser Parameter bei Hunden mit Erkrankungen, die chirurgisch behandelt werden sollten, als prognostische Faktoren, auch in Hinblick auf Komplikationen, verwendet werden können.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Akute-Phase-Reaktion

2.1.1 Historischer Ursprung der Akute-Phase-Reaktion

Die ersten Berichte über die Akute-Phase-Reaktion (APR) stammen aus der antiken Vier-Säfte-Lehre (FAHRAEUS, 1929). Man beobachtete, dass das Blut schwer kranker Patienten mit einer fibrinösen Schicht bedeckt war und somit zu einer beschleunigten Sedimentation der Erythrozyten führte. Dieser Effekt wird Blutsenkungsreaktion (Erythrozytensedimentationsrate) genannt und durch erhöhte Plasmakonzentrationen von Fibrin und anderen Akute-Phase-Proteinen hervorgerufen (SOX u. LIANG, 1986). Die Blutsenkungsreaktion wird immer noch als unspezifischer Labortest bei Verdacht auf Entzündungserkrankungen oder zu deren Verlaufsbeurteilung angewendet (PAULUS u. BRAHN, 2004). Seit 1980 ist der Begriff „Akute-Phase-Reaktion“ als eine systemische Antwort auf eine durch Zytokine vermittelte Entzündung bzw. Reaktion in Gebrauch (WHICHER, 1996). Die APR ist ein Teil der angeborenen Immunabwehr (RAYNES, 1994) und tritt bei allen gleichwarmen (homoiothermen) Lebewesen auf (PEPYS u. BALTZ, 1983). Sie ist eine frühe und unspezifische, aber hochkomplexe Reaktion des Immunsystems auf eine Reihe von verschiedenen Reizen. Das können bakterielle, virale, parasitäre Infektionen sein, aber auch thermales Trauma, ischämische Nekrose oder malignes Wachstum (KOJ, 1996).

2.1.2 Akute-Phase-Proteine und deren Einteilung

In der sogenannten „Akuten Phase“ von Infektionserkrankungen oder als Traumafolge werden eine Vielzahl von Proteinen gebildet, die sich an der APR beteiligen (KUSHNER, 1982). Die Plasmakonzentration der APPs ändert sich aufgrund von Reizen wie Entzündungen, Infektionen, Trauma oder Stresssituationen (BAUMANN u. GAULDIE, 1994). Im Falle einer Verletzung oder Entzündung kommt es zu einer Reihe komplexer und unspezifischer Reaktionen im Körper (siehe Abbildung 1). Durch die Freisetzung von Mediatoren, einer entstandenen Azidose im geschädigten Gewebe oder die Einwirkung bakterieller Substanzen werden Makrophagen aktiviert. Makrophagen produzieren als lokale Entzündungszellen eine Vielzahl von Zytokinen, wie zum Beispiel Interleukine (IL) und Tumornekrosefaktoren (TNF). Diese Zytokine werden in das Blut abgegeben und regen so die Produktion von APPs in der Leber

an. Das IL-6 ist dabei das wichtigste Zytokin, da es die meisten APP-Gene reguliert (ANDUS et al., 1988; HEINRICH et al., 1990).

Weitere APPs sind C-reaktives Protein (CrP), Serum Amyloid A (SAA), Haptoglobin (Hp), α -1-saures Glycoprotein und Ceruloplasmin. Tabelle 1 zeigt eine Vielzahl weiterer APPs (CRAY et al., 2009). APPs vom Typ I werden vorrangig durch Zytokine stimuliert, die dem Interleukin-1-Typ angehören, APPs des Typ II dagegen hauptsächlich durch Zytokine vom Interleukin-6-Typ. (BAUMANN u. GAULDIE, 1994). Im Gegensatz dazu zeichnen sich Negative APPs wie Albumin durch eine Konzentrationssenkung während der akuten Phase einer Erkrankung aus (CRAY et al., 2009).

Tabelle 1: Übersicht und Einteilung verschiedener APPs (REINICKE, 2004)

Typ-I-APPs	Typ-II-APPs	Negative APPs
CRP	Haptoglobin	Transferrin
Serum Amyloid A	α 1-Antitrypsin	Präalbumin
Serum Amyloid P	α 2-Macroglobulin	Albumin
α 1-saures Glycoprotein	Ferritin	α 1-Lipoprotein
Komplement B	Fibrinogen α , β , γ	Faktor XII
Komplement C3	α 1-Antichymotrypsin	Transthyretin
Ceruloplasmin	Hämopexin	α -Fetoprotein
Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ1	Cystein Proteinase Inhibitor	Thyroxin-bindendes Globulin

Die Plasmaproteine der Akuten Phase beim Menschen wurden anfangs je nach Konzentrationsanstieg im Serum und damit einhergehende Reaktion auf einen Stimulus in drei Gruppen eingeteilt (KUSHNER, 1982):

1. Konzentration steigt über 50 % an (Ceruloplasmin, Komplementfaktor C3);
2. Konzentration steigt um das Zwei- bis Vierfache (α 1-saures Glycoprotein, α 1-Antitrypsin, α 1-Antichymotrypsin, Fibrinogen, Hp);
3. Konzentration steigt um das Hundertfache (CrP, SAA).

Heutzutage werden die Begriffe Major und Minor bzw. Typ-I- und Typ-II-APPs verwendet (MOSHAGE, 1997). CrP wird beim Menschen und Hund als Major-APP bezeichnet (ECKERSALL, 2000). Kennzeichnend für CrP ist der schnelle Anstieg des Proteins infolge des Reizes und der anschließend schnelle Abfall (bei

Wegfall des initialen Reizes). Bei Minor-APPs wie Hp hingegen steigt die Konzentration nach Auftreten einer Entzündung langsam an.

Ist der Reiz für die APR nicht mehr vorhanden, so sinken die APPs innerhalb von 24 bis 48 Stunden, bis nach wenigen Tagen wieder der Normalzustand des Organismus hergestellt ist (BAUMANN u. GAULDIE, 1994). Es gibt zusätzlich inhibitorisch wirkende, also immunsupprimierende Zytokine (IL-4, IL-10), die durch Hemmung von Abwehrvorgängen den Organismus davor schützen, sich durch übersteigerte Entzündungsprozesse selbst zu zerstören.

2.1.3 Zytokine im Vergleich zu Akute-Phase-Proteinen

Zytokine werden erstmals Mitte der 1940er Jahre als „soluble factors“ (lösliche Faktoren) im Zusammenhang mit der Untersuchung von Eiter erwähnt (DINARELLO, 2007). Da die löslichen Faktoren zu einer Erhöhung der Anzahl von Lymphozyten führt, nannte man sie den Lymphozyten-aktivierenden-Faktor (GERY u. WAKSMAN, 1972). Man entdeckte außerdem, dass Stoffe, die von Leukozyten abgegeben wurden, Fieber auslösten. Diese Stoffe bezeichnete man als „leukocytic pyrogen“ (BENNETT u. BEESON, 1953). Im Laufe der Zeit entstanden so die Begriffe Lymphokine und Monokine, die jeweils diese löslichen Faktoren durch ihre primären Quellen klassifizierten (DINARELLO, 2007). Die Nomenklatur war kurzlebig und führte zu dem eher einheitlichen Begriff „Zytokine“. Die heutige Bezeichnung Zytokin stammt aus dem Griechischen und lässt sich mit „cytos“ = Höhle, Vertiefung und „kinesis“ = Bewegung übersetzen. Es wird damit verdeutlicht, dass durch diesen Botenstoff die Zell-zu-Zell-Kommunikation stattfindet und Zellen reguliert werden. Mit Ausnahme der Erythrozyten kann jede Zelle ein Zytokin produzieren und darauf reagieren (DINARELLO, 2007). Es werden fünf Gruppen von Zytokinen unterschieden: Interferone, Interleukine, koloniestimulierende Faktoren (Wachstumsfaktoren), Tumornekrosefaktoren und Chemokine. Interleukine werden in aufsteigender Reihenfolge nach ihrer Entdeckung nummeriert (IL-1, IL-6) (GAEDCKE, 2012). Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Wirtsabwehr gegen Mikroorganismen und bei der Immunantwort wie Abbildung 1 zeigt (HOLDSWORTH u. GAN, 2015). Sie koordinieren die angeborene Immunität, indem sie eine protektive lokale Entzündung und damit eine systemische Akute-

Phasen-Reaktion induzieren. Zytokine sind auch wichtig, um die adaptive Immunität zu initiieren, zu verstärken, zu steuern, zu vermitteln und zu regulieren.

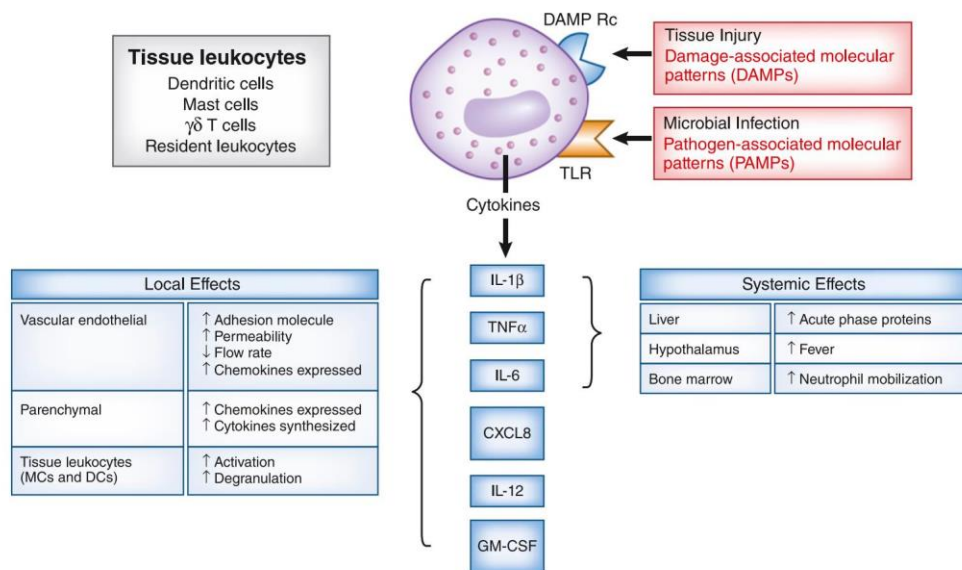


Abbildung 1: Produktion von wichtigen Zytokinen, die an lokalen und systemischen Reaktionen nach Leukozytenaktivierung über TLRs (Toll-like-Rezeptoren) oder Damage-associated molecular patterns (DAMPs) beteiligt sind. DC: dendritische Zelle; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; MC: Mastzelle; Rc: Rezeptor (aus HOLDSWORTH u. GAN, 2015, Copyright © 2015 by the American Society of Nephrology)

2.1.4 Funktion der Akute-Phase-Reaktion

Abbildung 2 stellt schematisch den Ablauf der APR dar. Zweck der APR ist die Aufrechterhaltung der Homöostase bei Säugetieren: den Grund für die Abweichungen von dieser stabilen Situation zu beseitigen und das Gleichgewicht wieder herzustellen (MOSHAGE, 1997; ECKERSALL, 2000). Charakteristisch für die systemische Reaktion sind Entzündungsanzeichen wie Fieber und Schmerzen, Neutrophilie und Leukozytose, Veränderungen im Fettstoffwechsel, eine erhöhte Gluconeogenese, ein erhöhter Proteinstoffwechsel, die Aktivierung des Komplementsystems und Induktion von APPs.

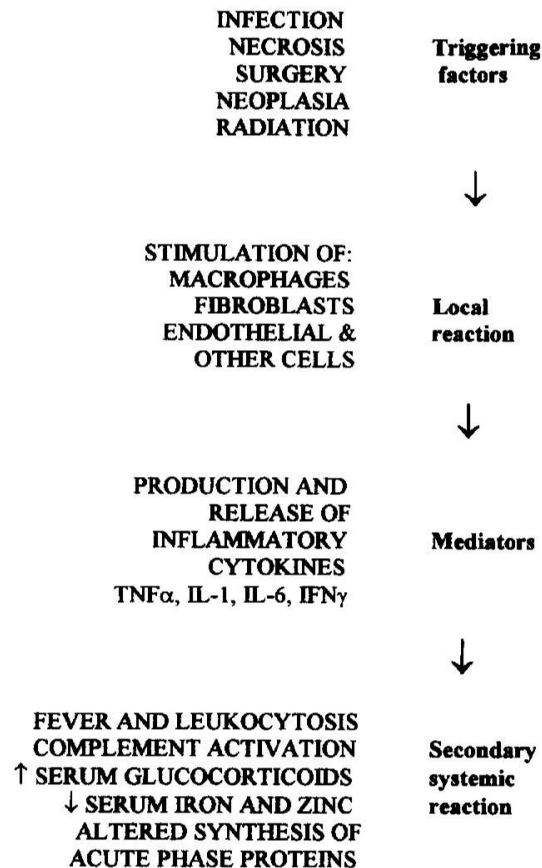


Abbildung 2: Entstehung und Auswirkungen der Akut-Phase-Reaktion (APR) (aus KOJ, 1996, Copyright © 1996 Published by Elsevier B.V.).

2.1.5 Vergleich der humanen und tierischen Akut-Phase-Proteine

Seit einigen Jahren werden die APPs auch in der Tiermedizin herangezogen: Zur Herdendiagnostik (Kälber, Schweine) etwa oder um individuelle Aussage über Krankheitsverlauf und -Prognose bei Hunden und Katzen zu treffen (PETERSEN et al., 2004; CERON et al., 2005; GÄNHEIM et al., 2007; CRAY et al., 2009).

Die Einteilung entspricht der der Humanmedizin und auch die allgemeine Funktion und Synthese der APPs ist gleich, wobei es Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (siehe unter Punkt 2.1.2) und Tierarten gibt (CRAY et al., 2009; ECKERSALL u. BELL, 2010). Zum Beispiel ist bei Rindern das Hp im Gegensatz zum Hund oder Menschen ein Major-APP (ECKERSALL u. BELL, 2010). Die Struktur von Hp unterscheidet sich beim Hund wiederum in nur einer einzelnen Sequenz zu dem der Katzen oder Bären (MOMINOKI et al., 1995). Bei Hunden stellt CrP einen aussagekräftigeren und prognostisch besseren Parameter dar, als bei der Katze, bei der man stattdessen eher SAA benutzt, um eine Aussage über den Entzündungsverlauf treffen zu können (ECKERSALL u. BELL, 2010).

Weitere Unterschiede liegen in der Struktur bestimmter APPs. Das Serum-Amyloid A stellt eine Familie dar, bei der man aufgrund struktureller Unterschiede zwischen SAA-A und -C, und SAA-1, -2, -3 und -4 unterscheidet (UHLAR u. WHITEHEAD, 1999; CRAY et al., 2009). Diese Unterschiede werden vorrangig bei Menschen und Mäusen beschrieben.

Heutzutage wird für die Analyse und Diagnostik in der Veterinärmedizin nicht zwischen den einzelnen Isoformen und Typen der APPs wie in der Humanmedizin unterschieden, obwohl die Möglichkeit der Diagnostik besteht und der Zusammenhang zwischen einzelnen Isoenzymen und Erkrankungen durchaus nachvollziehbar ist (KITAGAWA et al., 1991; PALTRINIERI et al., 2017).

2.2 C-reaktives Protein

2.2.1 Definition und Nomenklatur des C-reaktiven Proteins

TILLET und FRANCIS untersuchten 1930 das Serum von Pneumoniepatienten und stellten eine Reaktion mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken fest. Diese Reaktion war nur während der akuten Phase der Lungenentzündung im Serum nachweisbar. Später fand man heraus, dass die Substanz, welche mit dem C-Polysaccharid reagiert, ein Protein ist (ABERNETHY u. AVERY, 1941). Man nannte es daher C-reaktives Protein (CrP). Zuvor konnte ASH (1933) das gleiche Protein auch bei anderen Infektionserkrankungen im Serum nachweisen – ebenfalls nur während der akuten Krankheitsphase. Das CrP gehört zu den Typ-I-APPs: Es wird vorrangig durch Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) stimuliert und zählt, da es innerhalb von wenigen Stunden anspricht, zu den schnell reagierenden (first line) APPs (BAUMANN u. GAULDIE, 1994; PETERSEN et al., 2004).

2.2.2 Struktur und Aufbau des C-reaktiven Proteins

CrP besteht aus 206 Aminosäuren und ist damit ein Polypeptid (LÖFFLER et al., 2007). Abbildung 3 zeigt den strukturellen Aufbau des CrP. Es gehört mit seinen fünf identischen Untereinheiten, die je ca. 23 kDa wiegen, zur Familie der Pentraxine (EMSLEY et al., 1994; THOMPSON et al., 1999; BRAIG et al.,

2017). Die Untereinheiten sind über zahlreiche elektrostatische und hydrophobe Verbindungen aneinander gekoppelt.

Man unterscheidet die A- und B-Seite bzw. auch die Effektorseite (A) und die Bindungsseite (B) (BRAIG et al., 2017). Die B-Seite bindet an beschädigte oder apoptotische Zellmembranen und Phosphorylcholin-Reste auf der Bakterienoberfläche (THOMPSON et al., 1999; LÖFFLER et al., 2007). Die Bindung an Phosphorylcholin (ein Bestandteil der sich in der Kapsel befindenden Polysaccharide) von vielen Mikroorganismen ist Kalzium-abhängig (VOLANAKIS, 2001). Durch die Bindung von CrP in einem Komplex mit beschädigten Zellen oder Bakterien an den Fc γ -Rezeptor der Leukozyten, und damit an phagozytierende Zellen, werden die opsonierten Zellen / Organismen eliminiert (MARNELL et al., 1995; MOLD et al., 2001). Die genaue Erklärung über die Funktion des CrP, wie Opsonierung folgt im Punkt 2.2.4. Über die Interaktion mit dem C1q-Rezeptor kann der CrP-Komplex das Komplementsystem aktivieren (KAPLAN u. VOLANAKIS, 1974; VOLANAKIS, 1982).

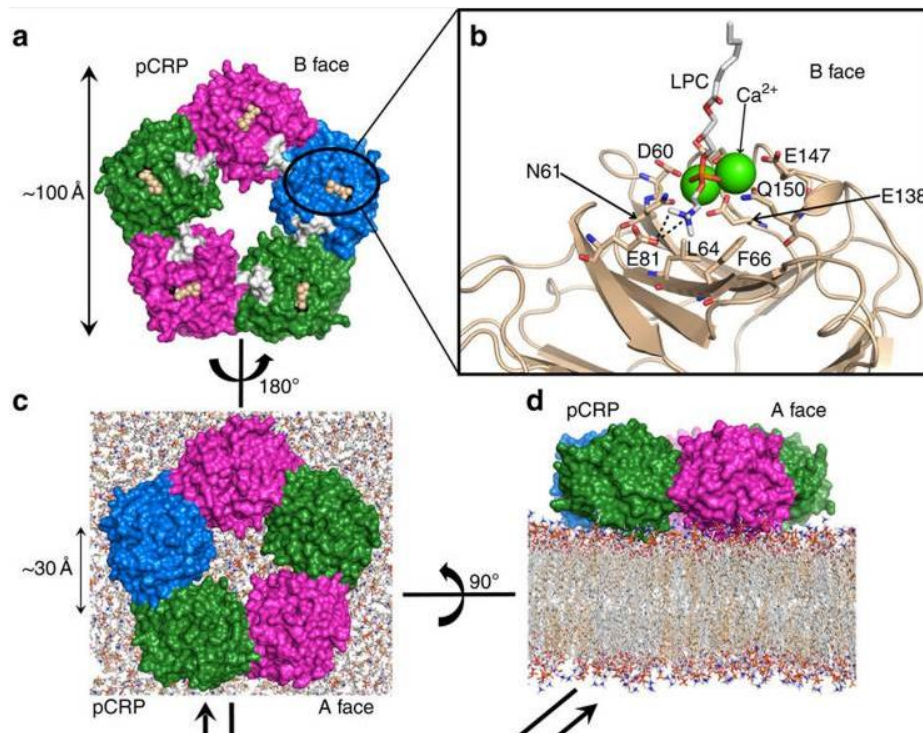


Abbildung 3: Struktureller Aufbau des C-reaktiven Proteins (CrP): Das CrP Pentamer ist insgesamt ca. 10 nm groß und der freie innere Ringbereich ca. 3 nm im Durchmesser. In jeder Untereinheit der membranbindenden B-Seite an der Ligandenbindungsstelle befindet sich Phosphocholin (cremefarbene Kugeln) und Ca²⁺ (grüne Kugeln) (Ausschnitt aus BRAIG et al., 2017, Copyright © 2017, The Author(s)).

2.2.3 Synthese des C-reaktiven Proteins

Das CrP wird vor allem in der Leber nach vier bis sechs Stunden bei vorangegangener experimenteller Induktion in den Hepatozyten gebildet (KUSHNER, 1978). Aber auch Alveolarmakrophagen (DONG u. WRIGHT, 1996) und periphere Blutzellen (MURPHY et al., 1991) sind dazu in der Lage. In den meisten Fällen wird IL-1- und TNF-vermittelte Stimulierung von Typ-1-APP-Genen synergistisch durch Zytokine vom IL-6-Typ verstärkt (GAULDIE et al., 1987; BAUMANN u. GAULDIE, 1994). Jedoch ist auch in Abwesenheit von IL-1 und IL-6 die Synthese von CrP in den Hepatozyten durch die Stimulation durch Lipopolysaccharide (LPS) möglich (LI et al., 1990; WEINHOLD et al., 1997).

Das CrP reagiert auf Reize wie Gewebeerstörung, Infektion und Entzündung innerhalb der APR und steigt darin in 24 bis 48 Stunden rasch bis auf das 1000-fache an (CASPI et al., 1984; CERON et al., 2005). Bei Wegfall des Reizes fällt CrP innerhalb von 19 Stunden bzw. innerhalb eines Tages um 50 % (VIGUSHIN et al., 1993).

2.2.4 Funktion des C-reaktiven Proteins im Organismus

Die Hauptaufgabe des CrP ist charakterisiert durch seine Fähigkeit, Pathogene und beschädigte Zellen des Wirtes zu erkennen und deren Elimination durch die Aktivierung des Komplementsystems und phagozytierender Zellen herbeizuführen (VOLANAKIS, 2001). Außerdem ist das CrP in der Lage, Mikroorganismen oder Zellen (Erythrozyten, Monozyten, Lymphozyten) zu kennzeichnen (MORTENSEN et al., 1976). Dieses Markieren (Opsonieren) von beschädigten Zellen und Pathogenen / Mikroorganismen wird in Abbildung 4 dargestellt und ist essentiell für die Phagozytose durch Makrophagen und Neutrophile (KINDMARK, 1971; MORTENSEN et al., 1976). Das Komplementsystem ist ein Teil der unspezifischen humoralen Immunabwehr und besteht aus einer Vielzahl von Plasmaproteinen, die Pathogene opsonieren und mit einer Reihe von Entzündungsantworten reagieren, um die Infektion oder einen entzündlichen Insult zu bekämpfen und mit der Bildung lytischer Komplexe einhergeht (MURPHY u. WEAVER, 2017). Die Phagozytose ist eine Form der Endozytose und ein zellulärer Prozess, bei dem Partikel in spezialisierte Zellen aufgenommen und verdaut werden (MAO u. FINNEMANN, 2015). Phagozyten binden an Pathogene, die sich auf der Partikeloberfläche befinden und nehmen diese Partikel in sich auf. Zusätzlich können Partikel durch Opsonine (wie CrP oder das Mannose-bindende Lectin), die an bestimmten Rezeptoren (wie Phosphorylcholin oder Mannose) auf der Partikeloberfläche andocken, markiert werden und ebenfalls das Komplementsystem und die Phagozytose aktivieren (MURPHY u. WEAVER, 2017).

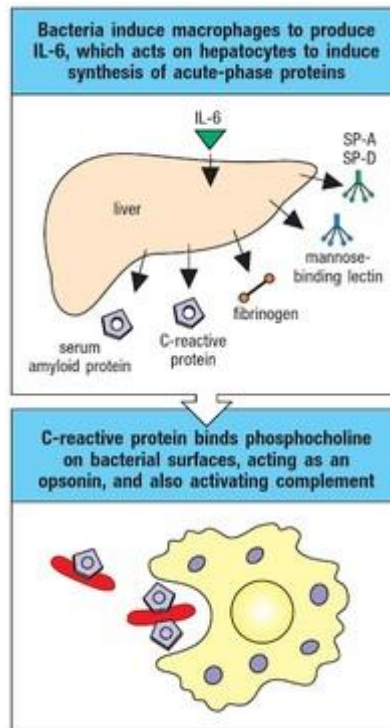


Abbildung 4: Aktivierung der Phagozytose durch Interleukin-6 (IL-6). Opsonierung von Bakterien aufgrund des Phosphorylcholins auf deren Oberfläche durch C-reaktives Protein (CrP) und Aktivierung der Phagozytose (aus MURPHY u. WEAVER, 2017, Copyright © 2017 Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC).

Dadurch, dass CrP zu einem großen Teil die Synthese von Zytokinen induziert, nimmt es eine weitere große Rolle im Zuge der APR ein (BALLOU u. LOZANSKI, 1992). Durch die Induktion von IL-6 und TNF- α leitet CrP weitere Schritte ein, z. B. die Modulation der Monozyten und Makrophagen bei der Bekämpfung der Läsion (BALLOU u. LOZANSKI, 1992; PETERSEN et al., 2004). CrP bindet laut ZOUKI et al. (1997) an Neutrophile und verhindert deren Aktivierung und Chemotaxis. Somit verhindert das native CrP die Migration der Neutrophilen in das Gewebe und schwächt bzw. begrenzt die Immunantwort (ZOUKI et al., 1997; CERON et al., 2005). Andere Zellen wie Monozyten und Makrophagen werden durch CrP angeregt, auch gegen Tumorzellen vorzugehen (ZAHEDI u. MORTENSEN, 1986; BARNA et al., 1987).

2.2.5 Bedeutung des C-reaktiven Proteins

2.2.5.1 In der Humanmedizin

Die Bestimmung von CrP erwies sich schon vor knapp 100 Jahren als hilfreich, da man merkte, dass mit seinem Abfallen eine Verbesserung des

Gesundheitszustandes einhergeht (TILLET u. FRANCIS, 1930). So konnte die Therapie zugunsten des Patienten angepasst werden (JAYE u. WAITES, 1997).

Erhöhte CrP-Werte sind mit kardiovaskulären Erkrankungen wie Angina pectoris und Arteriosklerose assoziiert (HEINRICH et al., 1995; HAVERKATE et al., 1997). Dabei ist die Erhöhung wahrscheinlich nicht die Ursache für die Erkrankung, sondern eine Reaktion des Körper, obwohl man sich darüber nicht einig ist (VOLANAKIS, 2001).

CrP wird in der Humanmedizin als Entzündungsmarker und als Marker für den Verlauf und Therapieerfolg von Erkrankungen genutzt, wobei erhöhte Werte mit der Schwere der Erkrankung und einer negativen Prognose zusammenhängen (HOGARTH et al., 1997). Vor allem bei einer Sepsis ist der Einsatz der CrP-Messung weit verbreitet, da dadurch die Therapie angepasst und ein Behandlungserfolg vorausgesagt werden kann (PÓVOA, 2002).

In der Neonatalogie wird anhand des CrP-Wertes über Beginn oder Beendigung einer Antibiotikatherapie entschieden (HOFER et al., 2012). Zwar ist in den ersten 3 Tagen nach der Geburt ein Anstieg von CrP normal, jedoch ist auch hier der Verlauf wichtig, um eine eventuelle beginnende Sepsis rechtzeitig zu erkennen.

Bei viralen Infektionen der oberen Atemwege des Menschen kann CrP erhöht sein und eine Prognose über auftretende Komplikationen geben (MELBYE et al., 2004). Nach einer Operation (OP) wie der Resektion von Darmabschnitten weist ein persistierend erhöhter CrP-Wert auf Komplikationen wie intraabdominale Infektionen hin (KØRNER et al., 2009).

Die CrP Werte, die nach einem chirurgischen Eingriff zur Versorgung einer Femurfraktur gemessen werden, können genutzt werden, um den Traumagrad und die Invasivität der OP zu bestimmen (NEUMAIER et al., 2006). Je höher dabei der zwei Tage nach OP gemessene CrP-Wert im Vergleich zum Ausgangswert vor der OP ist, desto mehr Traumata hat der Patient während des Eingriffs erlitten.

Erhöhte CrP-Werte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von Brustkrebs sind mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (ALLIN et al., 2011). Aber nicht nur bei Brustkrebs (HEIKKILA et al., 2007) sondern auch bei vielen anderen neoplastischen Erkrankungen wie dem Lymphom (MERLO et al., 2007), Myelom (MURAKAMI et al., 2000), Pankreaskarzinom (ENGELKEN et al., 2003),

Plattenepithelkarzinom (NOZOE et al., 2003) spielt CrP eine wichtige Rolle und ist dementsprechend erhöht.

Erhöhte CrP-Werte sind auch bei Abwesenheit von Sauerstoff (Hypoxie), zum Beispiel in Höhenlagen, gemessen worden (HARTMANN et al., 2000). Zusätzlich kann man im Zusammenhang eines IL-6-Anstieges während induziertem Schlafmangel davon ausgehen, dass CrP bei Patienten mit Schlafapnoe erhöht ist (VGONTZAS et al., 2004; PLANELLAS et al., 2012).

Auch bei Patienten mit Leberzirrhose und einer Bakteriämie haben persistierend hohe CrP-Werte eine schlechte Prognose für das Outcome (HA et al., 2011).

2.2.5.2 In der Tiermedizin

In der Veterinärmedizin ist CrP in den letzten Jahrzehnten immer wichtiger geworden. Jedoch ist CrP nicht nur bei pathologischen, sondern auch bei physiologischen Zuständen, wie z. B. bei Hunden nach dem Jagen, erhöht (CASELLA et al., 2013).

Ähnlich wie in der Humanmedizin kann auch bei Hunden die CrP-Messung den Traumagrad verschiedener Operationstechniken innerhalb von 27 Stunden postoperativ anzeigen (KJELGAARD-HANSEN et al., 2013). So konnte man anhand der CrP-Messung drei unterschiedliche Kastrationstechniken bestimmen: Die kleinste AUC und damit das geringste Trauma hatte die Vasektomie bei Rüden mit CrP-Werten knapp oberhalb des Referenzbereiches, gefolgt von der laparoskopischen Ovariohysterektomie (OHE) und der konventionellen offenen OHE (bis zu 30 mg/l) bei Hündinnen. Bei dem Vergleich der Kastrationen von gesunden Hündinnen und Hündinnen mit Pyometra (Gebärmutterentzündung) fiel auf, dass beide Gruppen einen postoperativen Anstieg von CrP zeigten (DABROWSKI et al., 2007). Bei der Messung vor der OP war der CrP-Wert der Hündinnen mit Pyometra deutlich erhöht im Gegensatz zu den gesunden. Ein Abfall des Wertes konnte nach dem postoperativen Anstieg bei beiden Gruppen festgestellt werden, jedoch befanden sich diese weiterhin oberhalb des präoperativen Wertes der gesunden Hündinnen.

Eine weitere Studie von YAMAMOTO et al. (1993) zeigte, dass CrP auch bei orthopädischen OPs sowie bei der Entfernung oberflächlicher Tumoren postoperativ erhöht war, lediglich bei Zahnextraktionen blieb ein nennenswerter

Anstieg aus (YAMAMOTO et al., 1993). CrP-Erhöhungen wurden bei einigen weiteren Erkrankungen festgestellt, wie bei induziertem Schleimhauttrauma (OTABE et al., 2000), dem Hämangiosarkom, der Polyarthrit (NAKAMURA et al., 2008) und der steroid-responsiven Meningitis (MARTÍNEZ-SUBIELA et al., 2011). Bei letzterer wurde CrP nicht nur im Serum, sondern auch im Liquor nachgewiesen (MARTÍNEZ-SUBIELA et al., 2011). Dabei fiel auf, dass der CrP-Level bei Epilepsie und anderen das Rückenmark komprimierenden - Erkrankungen gering blieb, wobei es keine vergleichende gesunde Referenzgruppe gab.

CrP ist auch bei verschiedenen Tumorerkrankungen erhöht (MISCHKE et al., 2007; PLANELLAS et al., 2009). Signifikante Erhöhungen im Vergleich zu gesunden Tieren gibt es bei hämolytischen Neoplasien (Leukämie, Lymphom), wohingegen bei nicht-hämolytischen Neoplasien zwar eine Erhöhung, aber kein signifikanter Unterschied besteht (TECLES et al., 2005). Sobald die Hunde auf die jeweilige Therapie ansprechen, sinkt der CrP-Spiegel. Bei einem ausbleibenden Abfall und Ansprechen der Therapie bleiben die Werte meist bis zum Tod des Patienten erhöht.

Ebenso lassen sich bei Wundheilungsstörungen hohe CrP-Werte feststellen (KITAGAWA et al., 1991; CARRETÓN et al., 2013; ZAPRYANOVA et al., 2013; TAURO et al., 2015; LUCAS et al., 2015; ROHNER et al., 2015). Bei Patienten, die Komplikationen wie gerötete Wunden oder serös-blutigen Wundausfluss nach der Kastration entwickeln, sinken die Werte postoperativ nicht ab, sondern erst nach Therapie der auftretenden Komplikation (DABROWSKI et al., 2009).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem initial gemessenen CrP und dem Outcome bei Patienten mit akutem Abdomen (zum Beispiel induziert durch Parvovirose, akuter Pankreatitis oder hämorrhagischer Gastroenteritis) festgestellt werden (GALEZOWSKI et al., 2010). Die CrP-Werte lagen bei den meisten Patienten bereits bei Vorstellung in der Klinik über dem Referenzbereich und sanken im Verlauf der Therapie. Bei Hunden, die der Erkrankung erlagen, war der CrP-Wert von der Erstvorstellung in der Klinik bis zum Tod im Vergleich zu den Überlebenden höher. Zusammenfassend kann man sagen, dass erhöhte CrP-Werte bei Vorstellung und nach 48 – 72 h eine schlechte Prognose für den Patienten an,

wobei nicht von dem initialen CrP-Wert auf das Outcome geschlossen werden konnte.

Einige weitere Studien in der der Veterinärmedizin zeigen, dass beim Hund die Verlaufskontrolle des C-reaktiven Proteins am aussagekräftigsten für die Prognose (YAMAMOTO et al., 1993; DABROWSKI et al., 2007) ist. So ist auch bei Patienten mit Magendrehungen oder Pyometren nach Wegfall des auslösenden Faktors ein Abfall von Crp zu erwarten (JITPEAN, HOLST et al., 2014; VERSCHOOF et al., 2015). In der Studie von SHIMADA et al. (2002) konnte der Krankheitsverlauf von experimentell infizierten Beaglehunden mit *Ehrlichia canis* durch CrP kontrolliert werden (SHIMADA et al., 2002). Nach der Inokulation wurde bei einem Großteil der Hunde vier bis 16 Tage ein Anstieg von CrP im Plasma und ein späterer Abfall festgestellt, wobei eine Behandlung der Erkrankung in der Studie nicht erwähnt wurde.

Der Referenzbereich von CrP im Plasma von Hunden variiert je nach Autor, Studie und Messung. Der Wert von gesunden Hunden liegt im Bereich von 2,8 ($\pm 1,1$) mg/l (DABROWSKI et al., 2007) und zwischen 10 (NAKAMURA et al., 2008) und 20 mg/l (PLANELLAS et al., 2015).

Es gibt aktuell noch keine Studien zum CrP-Wert und dem Verlauf nach Frakturen und deren Versorgung, Tumorentfernungen, elektiven Eingriffen wie Versorgung von Kreuzbandrissen, Bandscheibenvorfällen oder Fremdkörperentfernungen bei Hunden.

2.3 Haptoglobin

2.3.1 Definition und Nomenklatur des Haptoglobins

Haptoglobin (Hp) wurde erstmals 1938 durch Jayle und Polonovski beschrieben (WOBETO et al., 2008; ROBERT, 2013). Sie zeigten, dass Hp ein Glycoprotein ist, welches sich im Blutserum befindet. Der Name Haptoglobin leitet sich aus dem Griechischen ab („haptin“ = greifen/fassen) und spiegelt seine Funktion im Blut wieder (ALAYASH, 2011). Globine sind Häm-Proteine, die Sauerstoff binden und somit eine wichtige Rolle bei der Atmung und oxidativen Energieproduktion des Tieres spielen (BURMESTER u. HANKELN, 2014).

Das Hp von Hunden zählt zu den Minor-APPs, weil es langsamer ansteigt als andere APPs (bspw. CrP, SAA): Mehr als zwei Tage nach dem Insult erreicht es erst seinen höchsten Wert (CERON et al., 2005). Bei Wiederkäuern ist Hp ein Major-APP, weil es schneller (innerhalb von 24 – 28h) und höher (um das 100-1000-fache) ansteigt nach einer Stimulation (ECKERSALL u. BELL, 2010). Bei Hunden, Katzen und dem Menschen wird es als ein Minor-APP betrachtet, da es sich bei einer Infektion moderat erhöht (um das Fünf- bis Zehnfache), nach zwei bis drei Tagen den höchsten Wert erreicht und langsamer abfällt als ein Major-APP (ECKERSALL u. BELL, 2010).

2.3.2 Struktur und Aufbau des Haptoglobins

Hp ist ein tetrameres Protein (siehe Abbildung 5) und setzt sich beim Menschen aus vier Untereinheiten zusammen (RAUGEI et al., 1983). Es besitzt zwei leichte (α) und zwei schwere (β) Polypeptidketten, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind. Das menschliche Gen für Hp besteht aus drei strukturellen Allelen (POLTICELLI et al., 2008). Es entstehen somit drei Phänotypen, Hp 1-1, 2-1 und 2-2, die sich in je einer Aminosäure unterscheiden. Die Masse der schweren β -Kette beträgt 40 kDa, die der leichten α -Kette 9 bzw. 16 kDa (LANGLOIS u. DELANGHE, 1996).

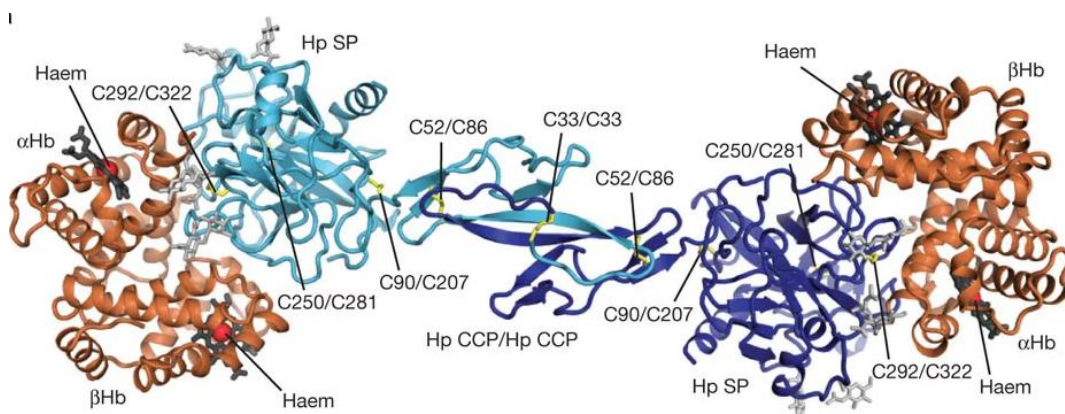


Abbildung 5: Kristalline Struktur des porcinen Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes, welcher dem des Hundes ähnelt. Die Hämgruppen sind als dunkelgraue Stäbe, Eisenionen (Haem) als rote Kugeln, Disulfidbrücken als gelbe Stäbe dargestellt (Ausschnitt aus ANDERSEN et al., 2012, Copyright © 2012, Springer Nature).

2.3.3 Synthese des Haptoglobins

Die Synthese von Hp wird durch Zytokine wie IL-6, IL-1 und TNF- α induziert (HEINRICH et al., 1990). Durch deren Einfluss wird vor allem in den

Hepatozyten die Genexpression angeregt (WANG et al., 2001). Adipozyten werden vorwiegend durch TNF- α und IL-6 zur Synthese von Hp angeregt (FRIEDRICHS et al., 1995; CHIELLINI et al., 2002; CRAWFORD et al., 2013). In Neutrophilen liegt Hp in Granula vor, die bei Aktivierung der neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden (THEILGAARD-MONCH et al., 2006). Während der akuten-Phase des Organismus bei Infektionen, Wunden und Traumata fand man Hp außerdem in Geweben von Nieren, Milz, Herz, Gehirn, Lunge und Hoden (KALMOVARIN et al., 1991). Hp kann selektiv die Effekte von LPS antagonisieren, indem es einen suppressiven Effekt auf die Monozytenproduktion hat (ARREDOUANI et al., 2005).

2.3.4 Funktion des Haptoglobins im Organismus

Die Funktion von Hp hängt eng mit seiner Bindung an an Hb (Hb) im Blut zusammen. Hp ist Eisen erhaltend und wirkt antioxidativ (TAKAMI, 1993; ROBERT, 2013). Es haftet im Blut an Hb an und verhindert den oxidativen Schaden, der durch die Ausscheidung von Hb in den Nieren erfolgen würde. Hämoglobin ist ein eisenhaltiges Protein, welches den Erythrozyten seine rote Farbe verleiht. Es befindet sich in Erythrozyten und transportiert Sauerstoff im Blut. Weil es zu den hoch reaktiven Sauerstoffspezies bzw. Sauerstoffradikalen gehört, verursacht Hämoglobin Schäden an Zellmembranen und Makromolekülen wie Lipiden, Proteinen und DNA (ALAYASH, 2004; VALKO et al., 2007). Hp bindet Hämoglobin so schnell wie möglich und bildet den Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex (Hb-Hp-Komplex), um den oxidativen Schaden im Gewebe zu verhindern. Man kann somit sagen, dass Hb so die antiinflammatorische Rolle von Hp sekundär beeinflusst (QUAYE, 2008). Hp und Hb bestehen jeweils aus α - und β - Ketten, wobei der Hb-Hp-Komplex durch die beiden β -Ketten entsteht (ANDERSSON et al., 1998).

Der Hb-Hp-Komplex (siehe Abbildung 6) bindet den immobilen CD-163-Scavenger-Rezeptor, der sich auf der Zellmembran von Monozyten und Makrophagen befindet und die Endozytose solcher Komplexe ermöglicht (KRISTIANSEN et al., 2001; ANDERSEN et al., 2012). Dadurch wird das im Hämoglobin enthaltene Eisen zurück in die Leber und Milz transportiert und kann wiederverwendet werden. Durch die Bindung an den CD-163-Rezeptor werden

die Zellen angeregt, antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 freizusetzen (MOESTRUP u. MOLLER, 2004).

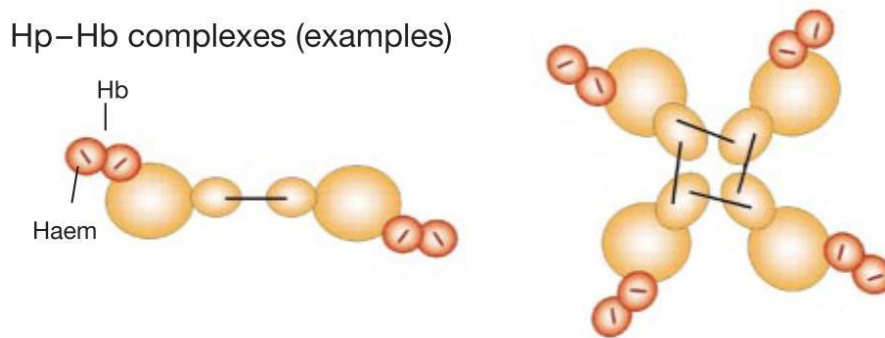


Abbildung 6: Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex und dessen Möglichkeit der Verbundbildung. Hämoglobin bindet an Haptoglobin, der so entstandene Komplex kann sich durch Bindung an weitere Komplexe vergrößern (aus KRISTIANSEN et al., 2001, Copyright © 2001, Springer Nature).

Durch die Bindung von Hp an das High-Density-Lipoprotein (HDL, Lipoprotein hoher Dichte) Apo A1, schützt es das mit Cholesterin beladene HDL vor Schäden durch freie Radikale und hält es davon ab, Verbindungen mit anderen Lipoproteinen einzugehen (SALVATORE et al., 2007). Somit hat Hp eine antioxidative Wirkung (THEILGAARD-MONCH et al., 2006).

Die Enzyme Cyclooxygenase (COX) und Lipoxygenase (LOX) sind wesentlich an der Bildung von Prostaglandinen beteiligt. Prostaglandine wiederum spielen eine große Rolle beim Entzündungsgeschehen im Gewebe (WELZEL, 1973). Es wurde gezeigt, dass Hp die COX und LOX hemmt und somit die Antwort auf Entzündung oder Infektion und den damit einhergehenden Gewebeschaden beeinflusst (SAEED et al., 2007). Durch die Hemmung der Lymphozytenfunktion spielt Hp außerdem eine große Rolle in der Immunmodulation (BASELER u. BURRELL, 1983). Es hemmt die Zellteilung von B-Lymphozyten – vorausgesetzt, es kommt in hohen Konzentrationen vor. Bei niedrigen Konzentrationen hingegen stimuliert es die B-Zellteilung. Die Prostaglandinproduktion in den Alveolarmakrophagen wird durch Hp im gleichen Maße wie durch LPS angeregt. Hp wirkt zudem angiogenetisch auf die Endothelzellen, damit sie sich teilen und proliferieren können (CID et al., 1993). In menschlichen Arterien ist Hp an der Zellmigration und Rekonstruktion von Gefäßen beteiligt (KLEIJN et al., 2002). Diese Funktion wirkt sich nicht nur auf die Heilung von Gewebe aus, sondern fördert auch die Invasion von Tumorzellen.

2.3.5 Bedeutung des Haptoglobins

2.3.5.1 In der Humanmedizin

Es gibt einige Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen der jeweiligen in Punkt 2.3.2 beschriebenen Phänotypenzugehörigkeit 1-1, 1-2 oder 2-2 und dem Auftreten von bestimmten Erkrankungen (CARTER u. WORWOOD, 2007) belegen. Die nähere Betrachtung der Hp-Werte bei unterschiedlichen Krankheitsbildern belegt die positive Bedeutung des Proteins bei der Bekämpfung vieler entzündlicher Abläufe:

Der erhöhte oxidative Stress bei Diabetespatienten kommt von der Oxidation der Glucose und der Modifikation des Low-Density-Lipoproteins (LDL, Lipoprotein geringer Dichte). Diese Veränderungen führen zu einer vermehrten Produktion von entzündlichen Zytokinen und werden im Zusammenhang mit den mikro- und makrovaskulären Komplikationen gesehen (MAN SON et al., 2004; ASLEH u. LEVY, 2005). Hp hat einen protektiven Effekt auf die zwei wichtigsten vaskulären Komplikationen von Diabetes: diabetische Nephropathie und Restenosierung der Koronargefäße (LEVY et al., 2000).

Bei der Tropenerkrankung Malaria, die durch die einzellige Parasitengattung Plasmodium hervorgerufen wird, taucht als Begleitsymptom eine Anämie auf, die vor allem bei Kleinkindern ein Risiko darstellt. Da die hämolytische Anämie zum Abbau von Erythrozyten führt, kann Hp durch seine oben beschriebene antioxidative Eigenschaft der Erkrankung entgegenwirken (ROGERSON, 2006; QUAYE, 2008). Einige Studien beschrieben, dass ein Phänotyp von Hp protektiv gegen die Plasmodien und dessen plazentare Übertragung ist (MINANG et al., 2004; COX et al., 2007). Andere Studien wiederum fanden keinen Zusammenhang zwischen den Phänotypen von Hp und Malaria (AUCAN et al., 2002; BIENZLE et al., 2005).

Verschiedene Studien zeigten, dass ein Zusammenhang zwischen den Hp-Phänotypen und einer Tumorerkrankung wie z. B. Brustkrebs besteht (AWADALLAH u. ATOUM, 2004). So war die Prävalenz für Brustkrebs bei Frauen höher, die dem Hp1-1-Phänotyp angehörten. Es wurde außerdem bestätigt, dass die Ausprägung des Hp1-1 häufiger bei Patienten mit Leukämie war (NEVO u. TATARSKY, 1986). In der Studie von ZHAO et al. (2007) wurde bei

Patientinnen mit epithelialen Ovarialtumoren hohe Hp-Werte negativ mit dem Outcome und dem Überleben assoziiert (ZHAO et al., 2007).

Hp steht außerdem im Zusammenhang mit koronaren Herzerkrankungen und Arteriosklerose. So haben Menschen mit dem Phänotyp Hp 2-2 weniger Schutz vor oxidativem Stress an den Arterien (WOBETO et al., 2008) und ein höheres Risiko, an koronaren Herzerkrankungen zu sterben (DELANGHE et al., 1997; BACQUER et al., 2001). Aufgrund seiner Synthese durch Adipozyten kann Hp in der Humanmedizin als Marker bei Adipositas genutzt werden (CHIELLINI et al., 2004).

Bei kritischen Sepsispatienten wurde eine Erhöhung von Hp im Plasma mit einer sinkenden Mortalitätsrate in Verbindung gebracht (JANZ et al., 2013).

2.3.5.2 In der Tiermedizin

Wie auch in der Humanmedizin ist Hp bei Tumorerkrankungen bei Hunden (Mastzelltumor, Sarkom) erhöht (MISCHKE et al., 2007; CHASE et al., 2012), jedoch ist nicht beschrieben, wie sich der Parameter nach der Entfernung solcher Tumoren verhält.

Die Studie von DABROWSKI et al. (2009) dass der Hp-Wert bei Hündinnen mit Komplikationen nach OHE (gerötete Wunden oder serös-blutiger Wundausfluss) wegen Pyometra nicht abfiel, sondern konstant hoch blieb. Eine konstante Begleitung bei OHE durch Überwachen des Hp-Wertes kann also schon in einem frühen Stadium auf etwaige Komplikationen wie Wundheilungsstörungen hinweisen (DABROWSKI et al., 2009).

Bei Hunden mit Erkrankungen im Nasenbereich wurde ein erhöhter Hp-Wert im Serum (0,65 g/l) festgestellt (SHEAHAN et al., 2010). Die höchsten Durchschnittswerte fand man bei Hunden mit Aspergillose (5,2 g/l) im Vergleich zu Tumoren (4,1 g/l) oder Rhinitis (2,9 g/l).

Auch in Stresssituationen steigt der Parameter an (FAZIO et al., 2015). Jedoch ist der Anstieg des Parameters bei Stress und Tumorerkrankungen nur gering (< 2 g/l).

Am stärksten ist die Hp-Erhöhung auf bis zu 20 g/l bei entzündlichen Erkrankungen (TECLES et al., 2005). Zurzeit gibt es in der Literatur keine

Aussage über das Verhalten von Hp bei Hunden mit Sepsis, Traumata, oder anderen elektiven Eingriffen.

Bei gesunden Hunden liegt der Referenzwert von Hp im Plasma unter 3 g/l (PLANELLAS et al., 2012). Bei erkrankten Hunden erfolgt ein Anstieg im Gegensatz zu anderen APPs (CrP, SAA) langsamer, seinen Höhepunkt hat es im Plasma 48 – 72h nach dem Auslöser, weshalb es auch als sekundäres beziehungsweise Typ-II-APP betrachtet wird (CASELLA et al., 2013).

2.4 Interleukin-6

2.4.1 Definition und Nomenklatur des Interleukin-6

IL-6 ist ein Zytokin und gehört zu der Familie der Interleukine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen im Organismus regulieren. 1980 wurde es während des Versuchs, Interferon aus menschlichen Fibroblasten (IFN β zu replizieren, von (WEISSENBAACH et al., 1980) entdeckt. Da das entdeckte Protein nicht dieselben Eigenschaften in der mRNA (Messenger Ribonucleic Acid) aufwies, nannte man es vorerst IFN- β 2 (CONTENT et al., 1982). Bis zu seiner Umbenennung in IL-6 in den 1990er Jahren war es auch als Interferon- β 2, B-Zell stimulierender Faktor 2, Hepatozyten stimulierender Faktor, Hybridomaplasmacytoma growth factor oder 26K Protein bekannt (POUPART et al., 1987; PAUL et al., 1989).

Die Nachweis im Serum erweist sich in der Tiermedizin als schwierig, da bei gesunden Hunden mittels eines Bioassays und Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oft kein IL-6 nachweisbar ist (LEMAY et al., 1990; HOGENESCH et al., 1995; GAEDCKE, 2012; DĄBROWSKI et al., 2015). In der Humanmedizin wird der ELISA aufgrund der schnelleren Durchführbarkeit bei entzündlichen Erkrankungen zur Verlaufskontrolle genutzt. LIMA et al. (2007) haben bei gesunden Hunden IL-6-Werte von rund 7,4 pg/ml mittels eines ELISA gemessen (LIMA et al., 2007).

2.4.2 Struktur und Aufbau des Interleukin-6

1982 wurde IL-6 als das 26K Protein beschrieben, da es die Masse von 26 kDa besitzt (CONTENT et al., 1982). Wie Abbildung 7 zeigt, ist IL-6 ein aus einer

Kette bestehendes Glykoprotein, mit einer typischen Vierhelixbündelstruktur, dessen Masse je nach zellulärer Quelle zwischen 21 kDa und 28 kDa variiert (SIMPSON et al., 1997). Es besteht aus 184 Aminosäuren (HIRANO et al., 1986). Diese werden durch Disulfidbrücken in Form gehalten, wobei die Brücken einen wichtigen Faktor für die Rezeptorbindung darstellen (SIMPSON et al., 1997).

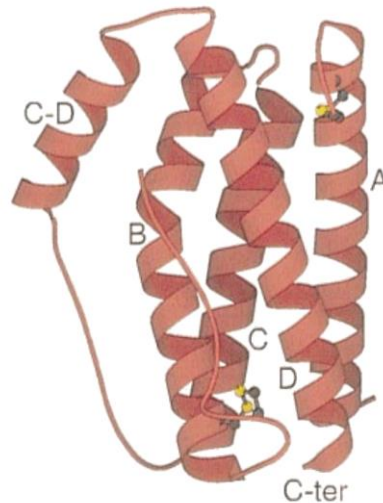


Abbildung 7: Helixstruktur des Interleukin-6 (IL-6). Eine Kette, die sich in 4 Helices (A-D) in einer up-up-down-down Topologie befindet. Die Ketten A und B bzw. C und D bewegen sich in dieselbe Richtung. Disulfidbrücken sind mit Kugeln dargestellt (aus SOMERS et al., 1997, Copyright © 1997 European Molecular Biology Organization).

2.4.3 Synthese des Interleukin-6

Zytokine wie IL-1, LPS und TNF regen die Produktion von IL-6 an (SIRONI et al., 1989; JIRIK et al., 1989; HEINRICH et al., 1990; XING et al., 1998). An der Bildung von IL-6 sind Hepatozyten (BAUER et al., 1989; KOPF et al., 1994), Epithelzellen (SIRONI et al., 1989; JIRIK et al., 1989), Blutlymphozyten wie Makrophagen und T-Zellen (AARDEN et al., 1987; HORII et al., 1988) sowie Fibroblasten (VAN DAMME et al., 1987) beteiligt. Monozyten bzw. Makrophagen werden vor allem durch bakterielles LPS stimuliert, IL-6 zu produzieren, wohingegen Fibroblasten und Endothelzellen besser auf endogene Zytokine wie IL-1 und TNF- α ansprechen (SIRONI et al., 1989; HEINRICH et al., 1990). LPS ist ein Oberflächenprotein in der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien und wirkt im Körper als Antigen, welches von Zellen erkannt wird (KULP u. KUEHN, 2010). IL-1 beschreibt eine ganze Familie von pro- und teilweise antiinflammatorischen Zytokinen (DINARELLO, 1994). Diese sind maßgeblich an der Homöostase der Immun- und Entzündungsantwort beteiligt und werden vor allem bei der Beteiligung von bakteriellen Endotoxinen

aktiviert. Die vielen stimulierenden Stoffe und beteiligten Zellen an der IL-6-Produktion spiegeln die wichtige pleiotrope Wirkung des Zytokins wider.

2.4.4 Funktion des Interleukin-6 im Organismus

Interleukine tragen zur Kommunikation zwischen Leukozyten, sowie der Zelldifferenzierung und Immunreaktion bei. IL-6 induziert hauptsächlich die APR. Das Zytokin ist bekannt als essentieller Mediator für die lokale Entzündungsantwort im Gewebe und steigt infolge eines Traumas oder einer Entzündung früh an (FATTORI et al., 1994; GEBHARD et al., 2000). Bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen korreliert eine erhöhte IL-6-Konzentration mit dem Schweregrad der Erkrankung (RAU et al., 2007). Innerhalb weniger Minuten nach einem chirurgischen Trauma steigt beim Menschen IL-6 im Plasma an und erreicht nach 60 Minuten sein Maximum (EDWARDS et al., 2008).

Die physiologische Freisetzung von IL-6 beim gesunden Menschen folgt einem zirkadianen Rhythmus (AGORASTOS et al., 2014), und ist um vier Uhr nachts und gegen 16 Uhr im Plasma am höchsten. IL-6 ist im Gegensatz zu anderen Zytokinen während einer septischen Erkrankung stets messbar und erhöht (PANACEK u. KAUL, 1999). Die Halbwertszeit von IL-6 ist relativ kurz und beträgt zwei bis sechs Stunden (WIRTZ et al., 2000). Da der Organismus nach einem Insult schnell reagieren muss, um sich zu regenerieren, ergibt sich eine relative kurze Spanne für die Zell-zu-Zell-Kommunikation durch Zytokine. IL-6 hat eine pleiotrope Wirkung auf verschiedene Zelltypen (siehe Abbildung 8). In der Leber werden die Hepatozyten durch IL-6 zur Produktion der APPs angeregt (GAULDIE et al., 1987; ANDUS et al., 1988). Schließlich bewirkt IL-6 die Synthese verschiedener Faktoren der unspezifischen Immunantwort und zusätzlich zu den APPs die Ausschüttung von Cortisol (RUZEK et al., 1997).

IL-6 wirkt als Differenzierungsfaktor für B- und T- Lymphozyten und ist an der Aktivierung und Proliferation von Zellen beteiligt. Potente B-Zellen entwickeln sich durch die Einwirkung von IL-6 zu Antikörper-produzierenden-Plasmazellen (HIRANO et al., 1990). Aktivierte B-Zellen besitzen einen Rezeptor für IL-6 und produzieren und sekretieren nach dessen Bindung Antikörper (TAGA et al., 1987). Daneben fördert IL-6 die Proliferation der Vorläuferzellen in der Hämatopoese (LEARY et al., 1988). Es kommt zu einer vermehrten Produktion

von Leukozyten im Knochenmark (ULICH et al., 1989). Neben IL-1 und TNF- α scheint auch IL-6 an der Entstehung von Fieber beteiligt zu sein. Bei Hasen folgte kurz nach der intravenösen Gabe von IL-6 eine Temperaturerhöhung mit dem höchsten Wert 60 Minuten nach der Injektion (HELLE et al., 1988). IL-6 kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und die Synthese von Prostaglandin E2 im Hypothalamus induzieren, um die Körpertemperatur zu erhöhen (BANKS et al., 1994; FIEBICH et al., 2001).

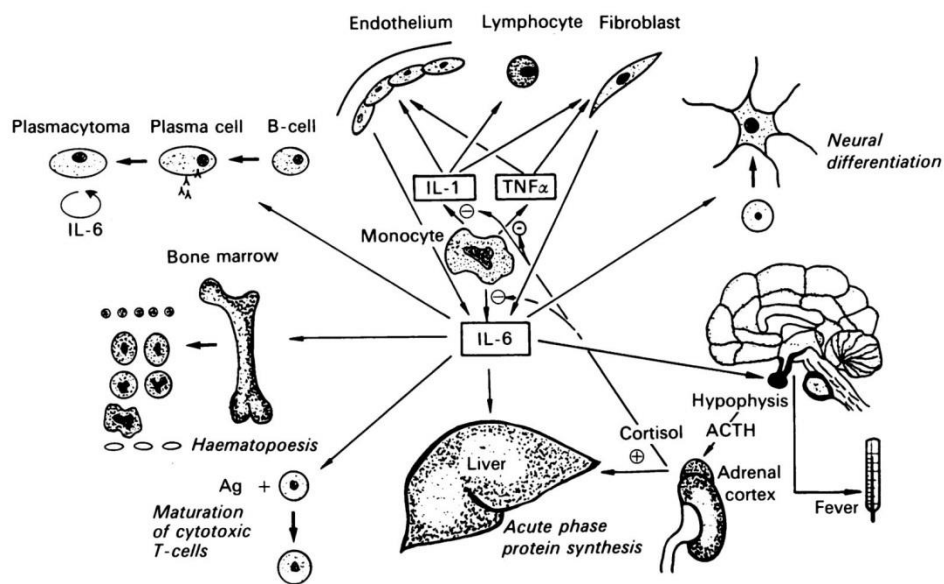


Abbildung 8: Darstellung der Wirkung von Interleukin-6 (IL-6) auf verschiedene Organsysteme. Sowohl Interleukin-1 (IL-1) als auch Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) regulieren die Synthese von IL-6 über das Endothel, die Lymphocyten und die Fibroblasten. IL-6 selbst wiederum reguliert und aktiviert weitere Organsysteme wie z. B. die Hämatopoese im Knochenmark, die Synthese von Akute-Phase-Proteinen (APPs) in der Leber oder die Reifung von zytotoxischen T-Zellen (aus HEINRICH et al., 1990, Copyright © 1990 London: The Biochemical Society).

Das IL-6-Rezeptor-System besteht aus dem löslichen 80 kDa IL-6-Rezeptor und dem transmembranen 130 kDa Signalgeber (= gp 130), die in Form von zwei Polypeptid-Ketten vorliegen (TAGA et al., 1987; KISHIMOTO, 2006). Der Signalgeber kann das Signal für die Zelldifferenzierung und Synthese von APPs durch die Membran hindurch leiten und so die (Gen-)Expression auslösen.

2.4.5 Bedeutung des Interleukin-6

2.4.5.1 In der Humanmedizin

Aufgrund seiner funktionellen Pleotropie hat IL-6 Einfluss auf die Pathologie vieler Erkrankungen wie zum Beispiel auf die der rheumatoiden Arthritis (HIRANO et al., 1988). IL-6 ist an der Entstehung autoimmuner Erkrankungen,

wie der „Castleman’s disease“ (YOSHIZAKI et al., 1989) und dem multiplen Myelom (KAWANO et al., 1988) beteiligt.

Dass IL-6 an Autoimmunität beteiligt ist, wurde zunächst durch die Tatsache offen gelegt, dass Patienten mit kardialen Myxom häufig autoimmune Symptome aufweisen und dass Myxomzellen IL-6 produzieren (HIRANO et al., 1987). Diese Symptome verschwanden bei chirurgischer Entfernung des Tumors, was darauf hindeutet, dass das Myxom selbst oder seine Produkte an der Autoimmunerkrankung dieser Patienten beteiligt sind (ISHIHARA u. HIRANO, 2002). Die Expression von kontinuierlich hohen IL-6-Spiegeln transgener Mäuse führt zu einer tödlichen Plasmozytose, die an das humane multiple Myelom erinnerte (ISHIHARA u. HIRANO, 2002).

Erhöhte IL-6-Werte werden außerdem bei folgenden Erkrankungen beobachtet: bei rheumatoider Arthritis (HIRANO et al., 1988), AIDS (NAKAJIMA et al., 1989), Sepsis (WAAGE et al., 1989) und Osteoporose (JILKA et al., 1992). Es erscheint sinnvoll, den Signalweg von IL-6 durch Blockieren der Rezeptorbindung zu beeinflussen, um autoimmune Erkrankungen bzw. die Symptome durch einen hohen IL-6-Spiegel zu kontrollieren (KISHIMOTO, 2006).

In der Humanmedizin korreliert IL-6 mit der Schwere des Traumas und der Erkrankung (GEBHARD et al., 2000; ODA et al., 2005). Bei einer septischen Erkrankung kommt es zu einem deutlichen Anstieg von IL-6. Dementsprechend gilt es als prognostischer Faktor und wird bei der Anpassung der Therapie herangezogen.

2.4.5.2 In der Tiermedizin

In der Tiermedizin wird IL-6 noch nicht regelmäßig gemessen, da die Werte im Gegensatz zur Humanmedizin, wie in Punkt 2.4.1 beschrieben, selten im messbaren Bereich liegen. LIMA et al. (2007) haben bei gesunden Hunden IL-6-Werte von rund 7,4 pg/ml mittels eines ELISA gemessen (LIMA et al., 2007).

Bei Ratten wurde entdeckt, dass IL-6 denselben stimulierenden Effekt auf die Hepatozyten (Leberzellen) bei der Bildung von APPs wie die oben genannten Synonyme hat (GAULDIE et al., 1987; ANDUS et al., 1988).

Hunde, die bei Vorstellung in der Klinik an einem, systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS , systemic inflammatory response syndrome) leiden, wiesen zugleich erhöhte IL-6-Werte auf (GOMMEREN et al., 2018). Diese Werte spiegelten jedoch den Verlauf nicht wieder, da sie unabhängig von der Erkrankung und dem weiteren Verlauf der Studie im Durchschnitt absanken und bis einen Monat nach der Vorstellung im weiterhin detektierbaren Bereich messbar waren. Bei der OHE von Hündinnen ändert sich prä- und postoperativ die Serumkonzentration von IL-6 bei unauffälligem Verlauf nicht (GAEDCKE, 2012). In der Studie konnten erhöhte IL-6-Werte vor der OP einer Pyometra oder bei Auftreten von Komplikationen (Aspirationspneumonie) und deren Folgemessungen den Krankheits- bzw. Therapieverlauf widerspiegeln. Auch bei Entzündungen oder Sepsis wird der Stellenwert von IL-6 untersucht. RAU et al. stellten 2007 fest, dass IL-6 mit der Schwere der Erkrankung ansteigt und die Mortalitätsrate erhöht ist (RAU et al., 2007). In dieser Studie war der Todeszeitpunkt signifikant früher je höher IL-6 bei Vorstellung der Hunde mit Sepsis war.

Bei Hunden mit juveniler Polyarteriitis stellt sich mit einer Verbesserung der Erkrankung auch ein Abfall von IL-6 ein, obwohl bei manchen symptomlosen Patienten der Abfall am Ende der Messung mittels eines Bioassays nicht zu sehen ist (HOGENESCH et al., 1995). Aufgrund seiner Durchgängigkeit der Blut-Hirn-Schranke ist IL-6 nicht nur im Plasma, sondern auch im Liquor cerebrospinalis (CSF) bei der steroid-responsiven Meningitis-Arteriitis bei Hunden erhöht (MAIOLINI et al., 2013). Eine Erhöhung von IL-6 im CSF wird auch bei Hunden mit epileptiformen Anfällen beschrieben (MERBL et al., 2014). Zu anderen Erkrankungen oder elektiven Eingriffen gibt es bisher keine Verlaufskontrollen.

2.5 Tumornekrosefaktor- α

2.5.1 Definition und Nomenklatur des Tumornekrosefaktors

Vor etwa 100 Jahren wurde ein zytotoxischer Faktor gefunden, der in Anwesenheit eines Tumors produziert wird (COLEY, 1891; HOPTION CANN et al., 2003). Eine Patientin war an einem Sarkom und gleichzeitig einer Infektion erkrankt. Nach jedem Fieberschub schrumpfte zeitgleich ihr Tumor. Also nahm man an, dass ein Stoff im Körper den Tumor in seinem Wachstum eindämmte.

Aus bakteriellen Toxinen, die bereits erfolgreich zur Therapie von Sarkomen genutzt wurden, entwickelte man die Impfung „Coley’s toxin“, später Lymphotoxin genannt, da es von Lymphozyten produziert wird (WILLIAMS u. GRANGER, 1968; RUDDLE, 2014). Die Begriffe „tumor necrotizing activity“ und „tumor damaging activity“ wurden 1962 zum ersten Mal bei der Untersuchung von „*Serratia marcescens* polysaccharide“ in Mäusen mit Sarkomen benutzt (O’MALLEY et al., 1962). Man versuchte damals durch die Injektion von Polysacchariden o. Ä., den Tumor zu eliminieren oder zumindest das Tumorwachstum zu verhindern (SHEAR u. PERRAULT, 1944). Später wurde nachgewiesen, dass TNF von körpereigenen Zellen produziert wird und die Nekrose in Tumorgewebe herbeiführt (CARSWELL et al., 1975). Man erkannte, dass das Lymphotoxin eine gewisse Ähnlichkeit, aber auch einige Unterschiede zu dem bekannten TNF aufwies (AGGARWAL et al., 1984; KELKER et al., 1985). Aufgrund der Homologie beider Faktoren wurde das Lymphotoxin in TNF- β und den bekannten TNF in TNF- α benannt (AGGARWAL et al., 2012). Ein Synonym für TNF- α ist „Kachektin“, da es bei chronisch erhöhten Werten die Kachexie bei Infektionen auslöst (BEUTLER et al., 1985). Jedoch sind TNF als Familie zu betrachten, die aus einer Vielzahl von Zytokinen besteht. Es sind aktuell mehr als 19 Mitglieder bekannt. Im weiteren Verlauf soll insbesondere auf TNF- α eingegangen werden, da es das bedeutendste Mitglied dieser Familie darstellt.

2.5.2 Struktur und Aufbau des Tumornekrosefaktors- α

TNF- α hat eine Masse von circa 20 kDa (AGGARWAL et al., 2012). Es liegt in gelöstem Zustand als Trimer vor, besteht also aus drei monomeren Untereinheiten (siehe Abbildung 9). Jeder der drei Monomere hat etwa 17,4 kDa und formt ein langes, antiparalleles β -Faltblatt-Sandwich (siehe Abbildung 10) mit einer „jelly-roll“-Topologie. Disulfidbrücken sorgen für den nötigen Zusammenhalt (AGGARWAL et al., 1985; ECK u. SPRANG, 1989).

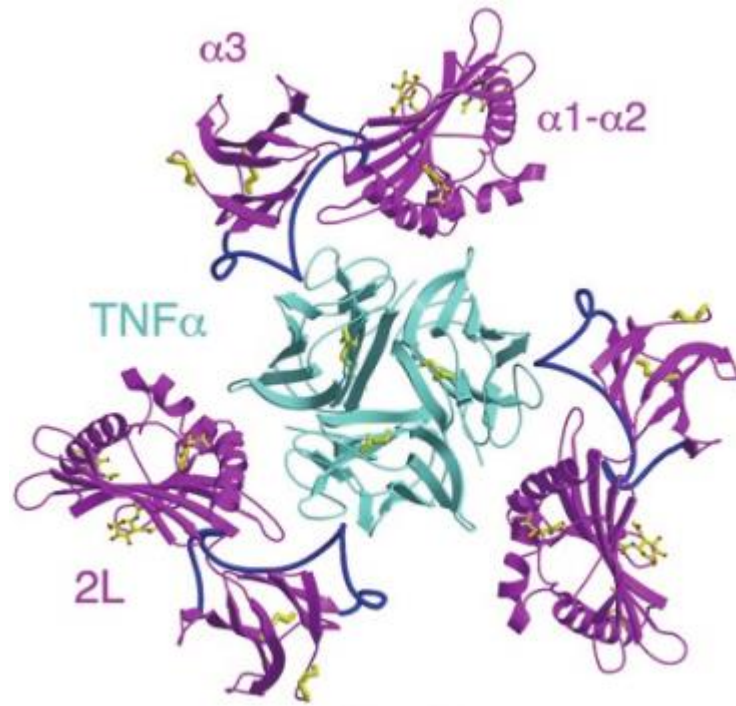


Abbildung 9: Struktureller Aufbau des Tumornekrosefaktors- α (TNF- α): Es bildet aus drei identischen monomeren Untereinheiten eine Trimerstruktur. Das zentrale TNF- α -Trimer wurde von drei symmetrisch angeordneten 2L-Molekülen (Pockenvirus-2L-Protein) gebunden (um die antiviralen und Immunantworten des Wirts zu hemmen). Die Verbindung innerhalb der Monomere durch Disulfidbrücken ist gelb dargestellt (aus YANG et al., 2009, Copyright © 2009, Springer Nature).

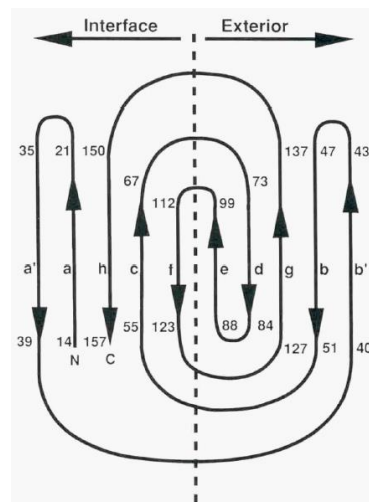


Abbildung 10: Der strukturelle Aufbau eines Tumornekrosefaktors- α (TNF- α) -Monomers zeigt ein β -Sandwich mit einer sogenannten „jelly-roll“-Struktur (Biskuitrollen-Struktur) dar. Das äußere und innere Blatt des Sandwiches sind durch die gestrichelte Linie getrennt dargestellt. Die einzelnen Stränge sind mit a-h gekennzeichnet, wobei die Zahlen die Polypeptidsequenzen widerspiegeln. Das innere Blatt bildet im TNF- α Trimer die Kontaktfläche, das äußere Blatt die äußere Oberfläche des Trimers (aus ECK u. SPRANG, 1989, Copyright © 1989 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.).

2.5.3 Synthese des Tumornekrosefaktors- α

TNF- α wird in einigen Zellen des Körpers wie Glia- und Mikrogliazellen (GAHRING et al., 1996), epidermalen Zellen (KOCH et al., 1990) und vor allem

Monozyten (KRIEGLER et al., 1988) und aktivierten Makrophagen (HIGUCHI et al., 1990) produziert. Die Anregung dieser Zellen geschieht unter anderem durch LPS (HIGUCHI et al., 1990), Endotoxine (CARSWELL et al., 1975) und andere stimulierende Mediatoren (WAKEFIELD et al., 1991).

TNF- α kommt in zwei biologisch aktiven Formen im Körper vor (KRIEGLER et al., 1988; HORIUCHI et al., 2010). Eine Form wird von aktivierten Monozyten und Makrophagen synthetisiert und wird transmembraner TNF- α genannt. Dieser befindet sich auf der Oberfläche der Monozyten und Makrophagen und wird durch Metalloproteinasen abgespalten. Dadurch entsteht die zweite Form umwandelt: Der daraus entstandene lösliche TNF- α wird aktiv und wird in die Umgebung abgegeben. Beide Formen können durch die Bindung an den TNF-R-1 oder TNF-R-2-Rezeptor pleiotrope Effekte auslösen (LOCKSLEY et al., 2001; HORIUCHI et al., 2010). Der verbleibende intrazelluläre Teil des transmembranen TNF- α kann im Nukleus in der Zelle Zytokinproduktion auslösen (HORIUCHI et al., 2010). Die membranständigen TNF-Rezeptoren sind nur in lymphoidem Gewebe zu finden (RYFFEL et al., 1991). Das Vorkommen von TNF-R-1 wird als ubiquitär angenommen und von TNF-R-2 auf Zelltypen wie Neuronen, Immunzellen und Endothelzellen begrenzt (KALLIOLIAS u. IVASHKIV, 2016). Die Halbwertszeit des TNF- α im Blut ist sehr kurz: Sie beträgt beim Hasen und beim Menschen zwischen sechs und 30 Minuten (BEUTLER et al., 1985; FREI u. SPRIGGS, 1989).

2.5.4 Funktion des Tumornekrosefaktors- α im Organismus

Schon früh hat man das zytotoxische Potential von TNF- α erkannt (COLEY, 1891). Deshalb wurde versucht, es in der Bekämpfung von Tumoren (v. a. Sarkomen) einzusetzen (HOPTION CANN et al., 2003). Die schädigende Wirkung von TNF- α auf Tumor- oder Entzündungszellen wird durch dessen Bindung an den TNF-R-1-Rezeptor ausgelöst (TARTAGLIA et al., 1993).

TNF- α ist in der Lage, ohne den Einfluss von äußeren Stimulatoren Fieber auszulösen (DINARELLO et al., 1986). TNF- α stimuliert die Produktion sowie die Funktion verschiedener Zytokine wie IL-1 (DINARELLO et al., 1986), IL-6 (AHMED u. IVASHKIV, 2000), den Granulozyten/Makrophagen „Colony-Stimulating-Factor“ (GM-CSF) (BROUDY et al., 1986) und Prostaglandin E2 (BACHWICH et al., 1986). All diese Faktoren dienen der Immunabwehr und

haben einen zusätzlichen proinflammatorischen Effekt. TNF- α regt zusätzlich das Endothel zur Adhäsion von Moleküle und Leukozyten an (DE PALMA et al., 2006), induziert die Aktivierung von Makrophagen mit Hilfe von Interferon- γ (WESEMANN u. BENVENISTE, 2003), ist an der Differenzierung dendritischer Zellen (MIWA et al., 2012) und der Chemotaxis eosinophiler Zellen (EL-SHAZLY et al., 2011) beteiligt.

Die Effekte von TNF- α auf das Gewebe sind konzentrationsabhängig (TRACEY et al., 1989; WAKEFIELD et al., 1991). Das bedeutet, dass geringe Konzentrationen von TNF- α einen positiven Effekt auf die Modulation des Gewebes und der Entzündung, auf Phagozytose, Monozyten-Chemotaxis und Fibroblastenwachstum haben. Die Freisetzung von großen Mengen an TNF- α führt hingegen potentiell zu katastrophalen Gewebsverletzung und letalem Schock (TRACEY et al., 1989; WAKEFIELD et al., 1991). Die schädigende Wirkung von TNF- α auf den Organismus wird in Abbildung 11 grafisch dargestellt.

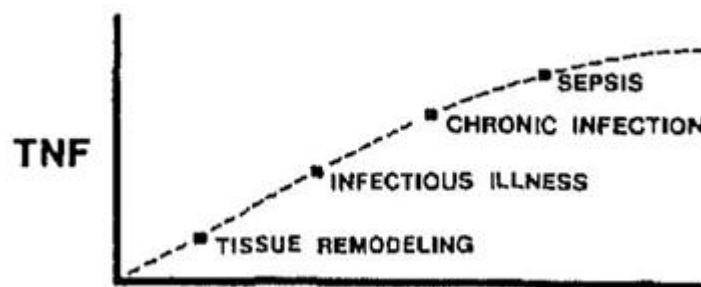


Abbildung 11: Krankheitsstadien im Zusammenhang mit der Tumornekrosefaktor- α (TNF) -Konzentration im Blut. Je höher (y-Achse) und länger (x-Achse) andauernd die TNF- α -Konzentration ist, desto negativer die Effekte auf das Gewebe, den Körper und die gesamte Gesundheit, bis hin zu Sepsis (Ausschnitt aus WAKEFIELD et al., 1991, Copyright © 1991 Published by Mosby, Inc.).

2.5.5 Bedeutung des Tumornekrosefaktors- α

2.5.5.1 In der Humanmedizin

Bei Patienten, denen Endotoxine verabreicht wurden stieg TNF- α im Blut sehr schnell an und erreichte nach 90 Minuten seinen Peak (PANACEK u. KAUL, 1999). Die Bedeutung als prognostischer Faktor wird kontrovers diskutiert. Hohe TNF- α -Werte im Plasma weisen auf eine kurze Überlebenszeit von Patienten mit einem Lymphom hin (SALLES et al., 1996). Bei septischen und an SIRS erkrankten Patienten stimmen die vorübergehend erhöhten TNF- α -Werte im Serum nicht mit der Schwere des klinischen Status überein (YOUSEF u. SULIMAN, 2013). In der Studie von WAAGE et al. (1987) wurde TNF- α im

Serum septischer Patienten gemessen, war jedoch nicht in allen Proben nachweisbar. Bei allen Patienten, die an der Sepsis starben, war der Wert jedoch stark erhöht (WAAGE et al., 1987).

Da TNF- α eine große Rolle im Entzündungsgeschehen spielt, wird bei chronisch entzündlichen Erkrankungen die Blockierung von TNF- α zur Behandlung eingesetzt (SOLOVIC et al., 2010). Diese TNF- α -Antagonisierung wird bei rheumatoider Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen und Psoriasis erfolgreich zur Therapie eingesetzt.

2.5.5.2 In der Tiermedizin

Die mittels eines ELISA gemessenen TNF- α -Werte gesunder Tierer liegen unter 0,1 ng/ml (= 100 pg/ml) (SONG et al., 2012). In der Studie von SONG et al. (2012) wurden Hunde intravenös mit LPS stimuliert. Der TNF- α lag nach einer Stunde bei seinem Maximum im Serum mit durchschnittlich 1,11 ng/ml (= 1110 pg/ml). Ein vermehrtes Auftreten von TNF- α zeigte sich bei Hunden mit einer Infektion durch *Babesia canis* (Babesiose) mit durchschnittlich 14,7 pg/ml im Serum (ZYGNER et al., 2014). In der Studie ging man auf die negativen Auswirkungen eines erhöhten TNF- α , auf den Blutdruck und den damit verbundenen Nierenschaden ein. Bei Hunden, die eine Infektion durch *Leishmaniae chagasi* (Leishmaniose) hatten, konnte mit Hilfe von TNF- α -Messung im Serum im Vergleich zu gesunden Hunden keine Aussage über eine Infektion getroffen werden (LIMA et al., 2007). Bei Lymphomen haben circa 12 % der untersuchten Hunde einen messbaren TNF- α -Wert im Serum, wohingegen nach der Therapie des Tumors keine Werte mehr messbar waren (HOFER et al., 2011).

Bei der Messung mit einem Bioassay war bei gesunden Hunden kein TNF- α messbar (LEMAY et al., 1990). Bei der experimentellen intravenösen Injektion mit verschiedenen Dosen von LPS bei Hunden stieg TNF- α in der Studie innerhalb von 30 Minuten dosisunabhängig an und sankt relativ schnell nach einigen Stunden wieder ab. Nur bei den tödlichen Ausgängen der Studien sank es nie ab, sondern begann erneut vier Stunden vor dem Tod zu steigen. In einer anderen Studie von RUAUX et al. (1999) fiel bei Hunden mit spontaner Pankreatitis auf, dass einige der erkrankten Hunde einen messbaren TNF- α -Wert aufwiesen.

In einem experimentellen Versuch von FRANGOIANNIS et al. (1998) wurde die vermehrte Freisetzung von TNF- α nach einer Myocardischämie festgestellt. Bei der Untersuchung von Hunden, die an „Inflammatory Bowel Disease“ (IBD) erkrankten, war kein TNF- α im Serum detektierbar (MCCANN et al., 2007).

Die gegensätzlichen Studienergebnisse in der Human- und Tiermedizin deuten darauf hin, dass man TNF- α beim Hund nur limitiert für die Diagnostik von entzündlichen und tumorösen Erkrankungen und deren Prognosestellung einsetzen kann.

2.6 Laktat

2.6.1 Definition und Nomenklatur des Laktats

Laktat kann im Serum, Vollblut und sogar CSF gemessen werden (LAGUTCHIK et al., 1996). Es sind die Anionen der Milchsäure, wobei lac <lactis> sich vom lateinischen Wort für Milch ableitet. Die Milchsäure ist eine Carbonsäure (organische Säure) (ZEECK et al., 2009). Aufgrund des geringen pKs Wertes (<5) der meisten Carbonsäuren liegen sie in Zellen und Körperflüssigkeiten als Anionen bzw. Salze vor. Anionen haben die Endsilbe „-at“. Im 19. Jahrhundert fand man bei der Untersuchung der Regulation der Blutzufuhr zum Gehirn heraus, dass die Schäden, die durch eine verminderte Durchblutung des Gehirns auftreten, durch Laktate entstehen (ROY u. SHERRINGTON, 1890; PROIA et al., 2016). Ferner entdeckte man, dass Laktat der direkte Energiespender für die Muskelkontraktion ist und durch Fehlen von Sauerstoff in den Mitochondrien die Laktatproduktion gesteigert wird (FLETCHER, 1907; GLADDEN, 2004; PROIA et al., 2016). Nicht viel später wurde der Vorläufer von Laktat als Stärke (Glykogen) identifiziert (MEYERHOF, 1925).

2.6.2 Struktur und Aufbau des Laktats

Laktate werden aus Pyruvaten aufgebaut. Dabei kann es zu zwei Formen des Milchsäureanions kommen: (-)-Laktat und (+)-Laktat, je nachdem, wo sich das Wasserstoff-Ion befindet und in welchem spezifischen Drehwinkel es vorliegt. Eine weitere Schreibweise der Struktur ist die Fischerprojektion, die in Abbildung 12 gezeigt wird (ZEECK et al., 2009). Dabei werden die beiden Milchsäuren durch ihre funktionelle Gruppe, die Hydroxygruppe (-OH), unterschieden. Die D-

(-) Milchsäure ist dabei links- und die L- (+) Milchsäure rechtsdrehend. Im weiteren ist mit Laktat nur diese D- (-) Milchsäure gemeint, die im Körper produzierte L- (+) Milchsäure bezeichnet (ADEVA-ANDANY et al., 2014).

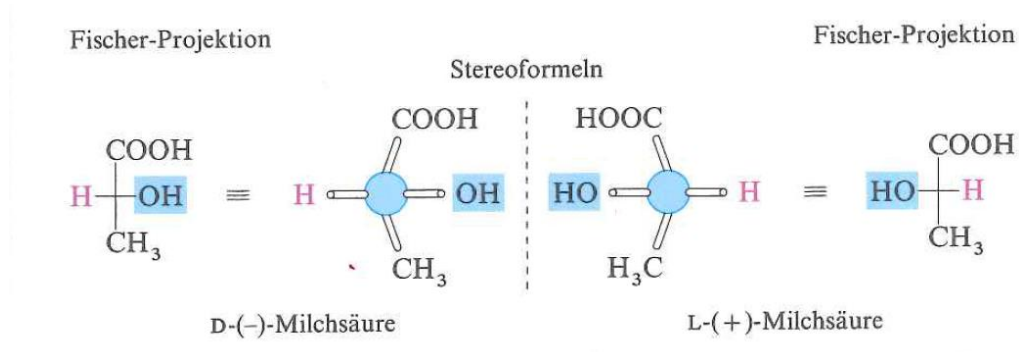


Abbildung 12: Fischerprojektion der D- (-) Milchsäure und L- (+) Milchsäure (ZEECK et al., 2009, Copyright © 2005, Elsevier GmbH, München)

2.6.3 Synthese des Laktats

Unter sauerstoffarmen (anaeroben) Bedingungen wird Glucose in der Glycolyse (Milchsäuregärung) zu Laktat abgebaut, wobei Energie in Form von ATP gewonnen wird (LÖFFLER et al., 2007). Dieser Vorgang geschieht im Kraftwerk der Zelle, den Mitochondrien (ATECA et al., 2015). Aus Laktat kann wiederum indirekt Energie gewonnen werden, wenn es in den Hepatozyten über die Gluconeogenese in Glykogen eingebaut wird und dieses weiter verstoffwechselt wird (LÖFFLER et al., 2007). Durch den Cori-Zyklus werden Glucose und Laktat im Körper umgewandelt und Energie unter anaeroben Bedingungen produziert (CORI u. CORI, 1929).

2.6.4 Funktion des Laktats im Organismus

Vor allem in der Muskulatur wird Laktat als zusätzlicher Energielieferant benötigt. Die Energie im Skelettmuskel in Form von ATP ist bei Anstrengung innerhalb von Sekunden aufgebraucht und muss durch Laktat kompensiert werden (JUEL, 1997; BAKER et al., 2010). Wie oben beschrieben wird Laktat vor allem bei hypoxischen Zuständen im lebenden Organismus gebildet. Hypoxische Zustände kommen oft bei Anstrengung und bei kritisch kranken Patienten mit einer verminderten Gewebsdurchblutung vor, wobei sich der aerobe mehr zum anaeroben Glucosestoffwechsel hin verschiebt (LAGUTCHIK et al., 1998). Da die produzierte Milchsäure aufgrund ihrer geringen Säurekonstante sehr schnell in Laktate und Wasserstoffionen zerfällt, entsteht ein saures Milieu (FLETCHER,

1907; LAGUTCHIK et al., 1998). Die Hypoxie und die entstehende Azidose haben Zellschäden des Myokards zur Folge, es droht der Zelltod und damit einhergehender Organversagen (KRAUT u. MADIAS, 2014). Die Ausscheidung von Laktat erfolgt über Leber (70 %) und Niere (30 %) (BACKER, 2003; JEPPESEN et al., 2013; KRAUT u. MADIAS, 2014).

2.6.5 Bedeutung des Laktats

2.6.5.1 In der Humanmedizin

Aufgrund der auftretenden Ansäuerung des Gewebes bei der Bildung von Milchsäure werden die Zellen im Gewebe geschädigt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Laktatazidose, die man in Typ A und B aufteilt (ATECA et al., 2015): Typ A kommt häufiger vor und ist charakterisiert durch Hypotension und Hypoperfusion (LAGUTCHIK et al., 1996). Typ B zeichnet sich durch normale Sauerstoffkonzentration und normalen Blutdruck aus. Patienten, die bestimmte Medikamente (Toxine/Drogen) zu sich nehmen, mitochondriale Defekte aufweisen oder sich in einem Zustand befinden in dem die Sauerstoffverwendung durch eine Obstruktion oder Minderperfusion inadäquat ist (wie bei Sepsis, Neoplasien, Diabetes mellitus, Nierenversagen), entwickeln typischerweise eine Typ B Laktatazidose (KARAGIANNIS et al., 2006; ALLEN u. HOLM, 2008).

Die Messung des Laktats wird in der Humanmedizin als Mortalitätsindikator herangezogen (NGUYEN et al., 2004). Vor allem bei Sepsispatienten zeigt sich, dass die Überlebenden eine deutliche höhere Laktat-Clearance als die Patienten aufweisen, die nicht überleben. Persistierend erhöhte Laktatwerte bei hämodynamisch stabilen Patienten werden mit postoperativen Komplikationen assoziiert (MEREGALLI et al., 2004). Die Dauer der Laktatazidose ist der beste Indikator für die Vorhersage für Überleben oder Tod durch Organversagen (BAKKER et al., 1996). Höhere Laktatwerte sind mit einer steigenden Mortalitätsrate assoziiert. Je niedriger der Wert, umso geringer ist die Tendenz zum Organversagen, denn je besser die Organfunktion, desto besser die Ausscheidung des Laktats über Leber und Niere. Dennoch ist nicht der initiale Wert wichtig, sondern der Abfall des Laktats im Verlauf (MIKKELSEN et al., 2009). Nur Überlebende zeigten innerhalb der ersten 24 Stunden einen deutlichen Abfall (BAKKER et al., 1996). Eine weitere Studie zeigte, dass ein kontinuierlicher Anstieg von Laktat über 24 Stunden die Mortalitätsrate auf 89 % steigen lässt (ADUEN et al., 1994). Im Vergleich von Schock- und Nicht-Schock-

Patienten haben mittlere und hohe Laktatwerterhöhungen im Serum eine steigende Mortalität innerhalb von vier Wochen nach sich gezogen (MIKKELSEN et al., 2009).

2.6.5.2 In der Tiermedizin

Der Mittelwert des Laktats liegt bei gesunden Hunden im Serum zwischen 1,38 mmol/l (LAGUTCHIK et al., 1998) und 2,2 mmol/l (VERSCHOOF et al., 2015) beziehungsweise 2,5 mmol/l (CORTELLINI et al., 2015). Untersuchungen zum Verlauf des Laktatwertes als prognostischer Faktor bei Hunden ergaben bei verschiedenen Erkrankungen und Traumata (Schädel- und Gehirnverletzungen, (Becken-) Frakturen, Schock, Lungenkontusion, Pneumo-, Haemothorax, Haemo-, Uroabdomen, Wunden, Hautlazerationen, Weichteiltraumata) einen erhöhten Wert; je stärker das Trauma und damit die Laktatkonzentration im Serum war, umso schlechter war die Prognose für das Überleben der Tiere (LAGUTCHIK et al., 1998). Ein Abfall des Laktatspiegels zeigte sich dementsprechend als positiv. Bei der septischen Peritonitis ist ein Laktatwert über 4 mmol/l im Plasma bei Vorstellung des Patienten signifikant mit der Mortalität assoziiert (CORTELLINI et al., 2015). Persistierend hohe Laktatwerte waren in der Studie wie beim Menschen im Zusammenhang mit einer (vorangegangenen) OP mit der Mortalität assoziiert.

Bei Patienten, die wegen einer Magendrehung operiert wurden, zeigte sich eine Senkung des Wertes um ≥ 50 % innerhalb von 12 Stunden nach der OP als ein prognostisch gutes Zeichen (GREEN et al., 2011). Demzufolge wird Laktat heute routinemäßig als ein diagnostischer und prognostischer Parameter bei Patienten mit Magendrehung bestimmt (CHRUSCH et al., 2002; GREEN et al., 2011; BEER et al., 2013).

2.7 Kreatinkinase

2.7.1 Definition und Nomenklatur der Kreatinkinase

Vor knapp 100 Jahren wurde zum ersten Mal „Phosphagen“, eine labile Form des organischen Phosphats, im Muskel beschrieben (EGGLETON u. EGGLETON, 1927). Diese Phosphatverbindung wird freigesetzt, wenn ein Muskel kontrahiert und wird in Anwesenheit von Sauerstoff schnell wieder in die Zelle aufgenommen. Man entdeckte zur gleichen Zeit, dass Phosphagen aus Kreatin und

Phosphorsäure besteht (FISKE u. SUBBAROW, 1927, FISKE u. SUBBAROW, 1929). Das Enzym, welches diesen Vorgang katalysiert nannte man Kreatinkinase. Später fanden BURGER et al. (1964) heraus, dass es drei Isoenzyme der Kreatinkinase (CK) gibt: Typ I wurde im Gehirn gefunden, Typ II als eine Art Zwischentyp in glatter Muskulatur und dem Herzen, Typ III in der Skelettmuskulatur. Im selben Jahr wurde entdeckt, dass sich die CK-Isoenzyme nicht nur in den oben genannten Organen, sondern auch in den Mitochondrien der Zellen befinden (JACOBS et al., 1964).

2.7.2 Struktur, Aufbau und Vorkommen der Kreatinkinase

Man fand heraus, dass die CK ein Dimer ist, welches aus zwei Untereinheiten besteht (siehe Abbildung 13) (DAWSON et al., 1965). Durch die B- und M-Untereinheiten sind drei Isoenzyme (Typ I – III) der CK bekannt, die sich durch die Kombinationen dieser zusammensetzen (BURGER et al., 1964). Die B-Untereinheit wurde im Gehirn, die M-Untereinheit in der Muskulatur identifiziert. Das Typ-I-Isoenzym (CK-BB) im Gehirn besteht aus zwei B-Untereinheiten und das Typ-III-Isoenzym (CK-MM) im Muskel aus zwei M-Untereinheiten. Der Zwischentyp Typ-II-Isoenzym (CK-MB) besteht aus einer B- und einer M-Untereinheit.

Die molekulare Masse einer jeden Untereinheit schwankt zwischen 39 und 42 kDa (M-Untereinheit) und 41 und 46 kDa (B-Untereinheit). Somit liegt die ungefähre Masse eines Kreatinenzyms bei 84 kDa (ROBERTS u. GRACE, 1980; PERRYMAN et al., 1983; SCHLEGEL et al., 1988; AKTAS et al., 1993).

Die im Zytosol vorliegende CK ist dimerisch aufgebaut, die in den Mitochondrien vorkommende CK kann auch als Oktamer auftreten (SCHLATTNER et al., 2006) (siehe Abbildung 13). Jedes einzelne Monomer in dieser oktameren Struktur hat sein eigenes katalytisches Zentrum in dem Spalt zwischen dem N- und C-Terminus (FRITZ-WOLF et al., 1996). Die ATP-Bindungsstelle befindet sich in einem Spalt in der größeren Untereinheit, wohingegen Kreatin zwischen den beiden CK-Untereinheiten gelegen ist (SCHLATTNER et al., 2006).

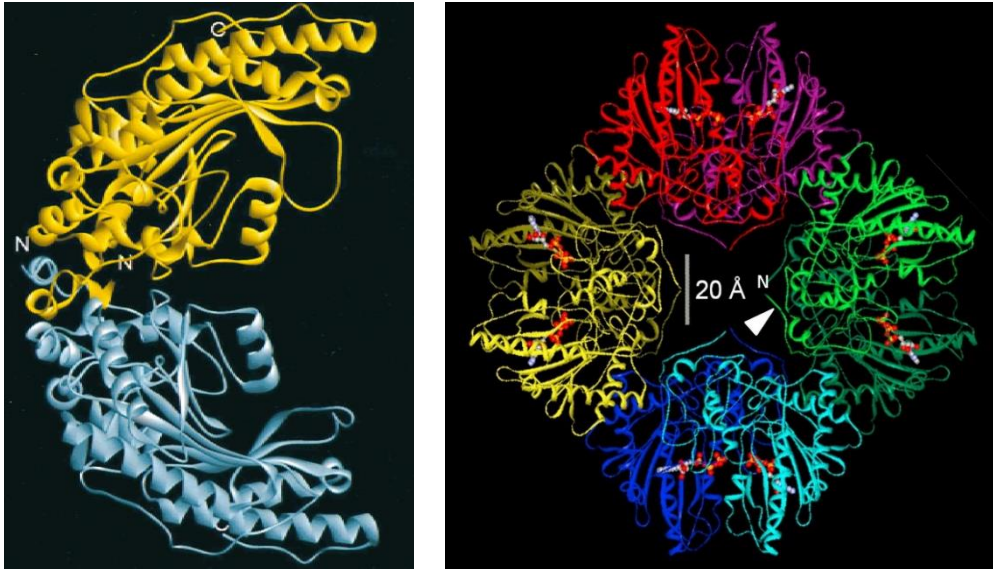


Abbildung 13: Struktureller Aufbau der Kreatinkinase (CK); links: Die blaue und gelbe Untereinheit stellt jeweils eine B-Untereinheit dar und bildet die Bananenform der BB-CK (Ausschnitt aus EDER et al., 1999, Copyright © 1999 The Protein Society).; rechts: Jede einzelne Farbe stellt eine CK-Untereinheit dar und insgesamt den Verbund von CK-Untereinheiten als Octamer (Ausschnitt aus SCHLATTNER et al., 2006, © 2005 Nova Science Publishers, Inc.).

Die CK kommt hauptsächlich im Zytoplasma vor, aber es existiert auch eine mitochondriale Form, die einen kleinen Anteil der CK-Aktivität in der Zelle ausmacht (JACOBS et al., 1964). CK kommt aber nicht nur in Gewebezellen, sondern auch im lymphatischen System, sowie im Blut vor (LINDENA et al., 1983). Vor allem in Leukozyten und Thrombozyten wurde die hohe Aktivität von CK festgestellt (LEUNIS, 1974). Die totale Aktivität in den Blutzellen ist um einiges höher als im Plasma, wobei der zelluläre Anteil nur knapp 1 % ausmacht (LINDENA et al., 1983; AKTAS et al., 1993). Die Halbwertszeit der Gesamt-CK beträgt zwei bis drei Stunden nach intravenöser Injektion oder einem Myokardinfarkt (WILKINSON, 1970; SHELL et al., 1971; CAIRNS u. KLASSEN, 1977; SOBEL et al., 1977). Nach intramuskulärer Injektion dauert die Elimination mit sechs Stunden deutlich länger (AKTAS et al., 1993).

2.7.3 Funktion der Kreatinkinase im Organismus

Die CK spielt als Enzym eine zentrale Rolle beim Phosphokreatinzyklus im Energiehaushalt von Zellen, und zwar sowohl in den Mitochondrien als auch im Zytoplasma. Von der Lohmann-Reaktion spricht man, wenn sich die reversible Phosphatübertragung von Kreatinphosphat auf ADP (Adenosindiphosphat) durch die CK unter Bildung von ATP (Adenosintriphosphat) (KUBY et al., 1954) vollzieht. Die CK überträgt dabei eine N-Phosphoryl-Gruppe von Phosphokreatin

auf ADP. Die Phosphorylierung von Phosphokreatin und ADP zu Kreatin und ATP ist dabei eine sehr schnelle Art der Synthese und wird entsprechend bei kurzfristigem Energiebedarf eingesetzt (SCHLATTNER et al., 2006). ATP kann sowohl durch die Phosphorylierung, als auch durch die Atmungskette aus ADP gewonnen werden (RICH, 2003). Diese Reaktion ist sehr wichtig für die Muskelzellen zur Energieversorgung, wenn der Verbrauch sehr hoch ist (BESSMAN u. CARPENTER, 1985).

2.7.4 Bedeutung der Kreatinkinase

2.7.4.1 In der Humanmedizin

Es hat sich herausgestellt, dass das CK-MB-Isoenzym sehr spezifisch und sensitiv für akute Myokardinfarkte ist. Normalerweise stellt man eine Erhöhung der CK-MB im Patienten vier bis sechs Stunden nach den ersten Symptomen eines Infarktes fest, wobei sich der Peak 12 bis 24 Stunden nach den Anfangssymptomen einstellt (GUZY, 1977). Deshalb wird in der Humanmedizin dieses Enzym zur Diagnostik von Herzinfarkten genutzt. Bei persistierend höheren Gesamt-CK-Werten von gesunden Individuen können die Werte auch für eine präklinische Stufe einer Muskelerkrankung oder einer metabolischen Erkrankung aufgrund mitochondrialer Myopathie sprechen (SCIACCO et al., 2001; BRANCACCIO et al., 2007). Muskelerkrankungen wie Myositis und Myopathien verschiedener Pathogenese (GUZY, 1977; FRANK u. FINSTERER, 2012) oder Rhabdomyolysen ziehen einen Gesamt-CK Anstieg nach sich (BROWNLOW u. ELEVITCH, 1974; GUZY, 1977; GRUNAU et al., 2014; KIM u. HASHIM, 2016). Nach Muskeltraumata sowie Drogenmissbrauch (GRUNAU et al., 2014) oder Vergiftungen (KIM u. HASHIM, 2016) zeigten sich ebenso erhöhte Gesamt-CK-Werte. Bei einer Kohlenmonoxid-(CO)Vergiftung kann es ebenfalls einen Anstieg der Gesamt-CK-Werte im Serum, wie bei einem Herzinfarkt kommen, wobei dies auf den schädigenden Effekt von CO auf das Myokard zurückzuführen war (ANIDO et al., 1974).

Eine Erhöhung der CK-Werte zeigt jedoch nicht immer eine Erkrankung an und sollte nicht isoliert betrachtet werden, da CK allgemein in der Muskulatur vorkommt und einen indirekten Marker der Muskelzerstörung darstellt (THOMAS et al., 1994). Hohe CK-Aktivitäten im Serum wurden auch nach langanhaltender körperlicher Anstrengung wie einem Marathon oder Kraftsport

gemessen (CLARKSON et al., 2006; BRANCACCIO et al., 2007). Die totale CK-Aktivität war dabei vor allem 24 Stunden nach körperlicher Anstrengung erhöht und kehrte bei anschließender Ruhe allmählich zum Basislevel zurück.

2.7.4.2 In der Tiermedizin

Nicht anders als beim Menschen ist die Gesamt-CK auch bei Hunden nach sportlichen Aktivitäten erhöht (LUCAS et al., 2015). Somit stellt die CK-MB ebenfalls einen sinnvoller Marker für irreversible Herzscheiden am Myokard dar (AHMED et al., 1976).

Bisher wurde das Enzym in der Veterinärmedizin bei metabolischen Krankheiten wie der Azidose (NEUMANN, 2005) und Polymyopathien untersucht (TAURO et al., 2015). Generalisierte Myopathien wiesen im Vergleich zur fokalen Form den höchsten Gesamt-CK-Anstieg auf (EVANS et al., 2004). Die höchsten CK-Werte wurden aber bei Hunden mit nekrotisierenden Myopathien und muskulären Dystrophien nachgewiesen. Generalisierte entzündliche Myopathien gingen meist mit einem mäßigen Anstieg einher, wohingegen lokale Entzündungen, wenn überhaupt, einen milden Anstieg zeigten (SHELTON, 2010; LUCAS et al., 2015). Eine Erhöhung der totalen CK konnte bei der Erkrankung und Behandlung von Hunden mit Herzwürmern (*Dirofilaria immitis*) beschrieben werden: Nach erfolgreicher Behandlung sank die CK signifikant (KITAGAWA et al., 1991; CARRETÓN et al., 2013).

Auch die intramuskuläre Injektion von Medikamenten (Atropin, Diazepam, Chlorpromazin) kann zu einer Erhöhung der Gesamt-CK führen (KLEIN et al., 1973).

Bei Hunden, die einer Ovariohysterektomie, Hemilaminektomie oder Thorakotomie unterzogen waren, stieg das Enzym postoperativ deutlich an im Vergleich zum vor der OP gemessenen Wert. Eine Reduktion des Enzyms wurde nach sechs bis 48 Stunden postoperativ festgestellt (AKTAS et al., 1993; NEVILL et al., 2010). Auch die Studie von WILSON et al. (2018) weist nach, dass bei Hunden die Gesamt-CK im Plasma den Peak sechs Stunden nach OP (Versorgung eines Kreuzbandrisses, OHE, Hemilaminektomie) aufweist. Dabei wiesen die Hunde mit einer Hemilaminektomie den höchsten initialen CK-Wert und den höchsten Anstieg nach der OP auf. Die Halbwertszeit der Gesamt-CK betrug in dieser Studie um die 28 Stunden.

Der Referenzbereich bei Hunden ist nicht genau definiert (AKTAS et al., 1993): In der Studie von KORNEGAY et al. (1988) wird ein Serumwert von unter 100 U/l als normal beschrieben. Das deckt sich in etwa mit den Studienergebnissen von AKTAS et al. (1994), aufgrund der CK-Messung von über 230 Hunden einen Referenzbereich von 20 bis 104 U/l festsetzten.

3 MATERIAL und METHODEN

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde über einen Zeitraum von 2,5 Jahren (von Februar 2015 bis August 2017) als prospektive Studie in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Innerhalb dieses Zeitraums wurden alle Hunde in die Studie eingeschlossen, die die unter Punkt 3.2.1 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllten. Es wurden alle Hunde eingeschlossen, bei denen eine größere Operation mit zu erwartenden längeren stationären Aufenthalt notwendig war. Dabei wurden verschiedene Erkrankungen eingeschlossen wie kompliziertere Frakturen, Magendrehung, Darmfremdkörper, Diskopathien, umfangreiche Wunden und deren Komplikationen, Abszessoperationen oder Pyometra. Von den vorstelligen Patienten wurden das Signalement und eine gründliche Anamnese erhoben, eine allgemeine sowie spezielle Untersuchungen wurden durchgeführt. Zudem wurden entsprechend der Symptomatik z. B. Röntgenbilder angefertigt und ggf. weitere bildgebende Diagnostik durchgeführt. Im Rahmen der Voruntersuchung (Tag 0) erfolgte bei allen Patienten eine Blutentnahme für Laboruntersuchung (Blutbild, klinische Chemie u. a.), wobei von diesem entnommenen Blut das Plasma für die Untersuchungen dieser Studie asserviert wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte geprüft werden, ob sich bei den genannten Krankheitsbildern über die Auswertung der Parameter CrP, Hp, IL-6, TNF- α , Laktat und CK Aussagen über:

1. die Schwere der Erkrankung,
2. die postoperative Veränderung dieser Parameter,
3. die Prognose während des Verlaufs der Erkrankung,
4. eventuell entstehende Komplikationen im Heilungsverlauf treffen lassen.

Die während des stationären Aufenthaltes erfolgten Untersuchungen und Behandlungen, der Behandlungsverlauf und eventuell auftretende Komplikationen wurden sowohl auf speziell dafür ausgearbeiteten Stationsblättern notiert als auch täglich im klinikeigenen elektronischen Datenverarbeitungsprogramm „Vetera“ (Fa. GP. Software GMBH, Eltville, Deutschland) dokumentiert.

Allen teilnehmenden Patienten wurde zusätzlich zur präoperativen Blutentnahme postoperativ an jedem der ersten drei Tage und je nach Zustand und Indikation, auch an Tag 4 Blut entnommen. Auch hier diente das Plasma daraus als Grundlage für die postoperative Untersuchung der einzelnen Parameter. Darüber hinaus war eine zusätzlich war eine Blutprobenentnahme an 10 (Zeitpunkt des Fädenziehens) geplant.

Alle aufgenommenen Daten wurden in „Microsoft Excel“ (Fa. Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen und anschließend mittels der unter Punkt 3.4 (Statistik) aufgeführten Programme weiter verarbeitet und ausgewertet. Die genaue Verarbeitung der Proben ist unter Punkt 3.2.2 (Laboruntersuchung) und 3.3 (Messungen von C-reaktivem Protein, Haptoglobin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , Laktat und Kreatinkinase) dargestellt.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Tierärztlichen Fakultät unter dem AZ 56-10-21-2015 genehmigt.

3.2 Patienten

3.2.1 Einschlusskriterien

Es wurden alle Hunde in die Studie innerhalb von 2,5 Jahren in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München eingeschlossen, die ein Körpergewicht von über 5 kg aufwiesen und bei denen eine Operation mit längerem stationärem Aufenthalt geplant war – und zwar unabhängig davon, ob die Hunde im Notdienst oder der normalen Sprechstunde vorgestellt und operiert wurden. Dies betraf Patienten mit komplizierteren Frakturen, die ggf. offen waren, Magendrehung, Pyometra, septischem Abdomen, gastrointestinalem Fremdkörper, Blasen-, Urethra Konkrementen, einer Diskopathie, umfangreichen Wunden durch Bissverletzungen und größeren Abszessen. Daneben sollten Hunde mit elektiven Eingriffen, wie Thorakotomien (aufgrund von Lungentumoren, Perikardektomien, Rechtsaorta), Kreuzbandrupturen, Tumorentfernungen, Perinealhernien und Implantatentfernungen eingeschlossen werden.

Eine Auswahl hinsichtlich Alter oder Geschlecht wurde nicht getroffen.

Ausgeschlossen wurden alle Hunde, bei denen keine Blutentnahme zu dem Messzeitpunkt an Tag 0 vorgenommen wurde.

3.2.2 Laboruntersuchung

Die Analysen des Blutbildes sowie der klinischen Chemie fanden routinemäßig bei allen Patienten am Tag der Operation (Tag 0) vor dem Eingriff statt. Die Blutprobeentnahme an den postoperativen Zeitpunkten sollte jeweils am Morgen im Zuge der Nachbehandlung der Patienten während des stationären Aufenthaltes erfolgen.

Die Blutprobenentnahme erfolgte immer durch Punktion einer der peripheren Venen (V. cephalica antebrachii, V. saphena lateralis).

Für die Vollblutgewinnung zur Analyse des Differenzialblutbildes wurden Kalium-EDTA Mikroprobengefäße (EDTA K3E/1,3 ml, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) benutzt.

Zur Untersuchung der klinischen Chemie und anschließenden Gewinnung und Asservierung des Restplasmas für die Studie wurden Lithium-Heparin Röhren (Li-Heparin LH/4,5, Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Neben der Routinelaboruntersuchung (Blutbild, klinische Chemie) wurde das restliche Plasma aus den Lithium-Heparin Röhren sofort nach Entnahme oder innerhalb von 15 Minuten nach Entnahme 10 Minuten lang bei Raumtemperatur mit 3.000 Umdrehungen/min zentrifugiert (Heraeus Christ Labofuge GL, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland). Der nicht für die Routineuntersuchung benötigte Überstand wurde abpipettiert, das Plasma extrahiert und bei -20°C in einem mit einem Folienstift (STAEDTLER permanent Lumocolor, STAEDTLER Mars Deutschland GmbH, Nürnberg, Deutschland) beschrifteten neutralen Eppendorfgefäß bis zum Zeitpunkt der Analyse von CrP, Laktat, CK, Hp, IL-6 und TNF- α aufbewahrt. Diese erfolgte bis zu sechs Monate nach der jeweiligen Blutentnahme (siehe unter Punkt 3.3).

3.2.3 Einteilung nach präoperativem Trauma

Eine erste Unterteilung der Patienten erfolgte unabhängig von der Erkrankung und späteren Einteilung unter Punkt 3.2.4 (Gruppeneinteilung) anhand eines evtl. vorangegangenen Traumas. Es wurde bei der Vorstellung festgehalten, ob die Patienten ein Trauma erlitten hatten. Als Trauma wurde eine vorberichtliche Verletzung des Patienten durch äußere Krafteinwirkung gewertet. Patienten ohne vorberichtliches Trauma wurden der Gruppe T0 zugeordnet, Patienten mit vorberichtlichem Trauma der Gruppe T1. Eine Unterteilung der Traumata selbst wurde nicht vorgenommen.

3.2.4 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden in folgende Erkrankungsgruppen eingeteilt:

- Gruppe **A** = Patienten mit komplizierten Frakturen nach einem Trauma
- Gruppe **B** = Patienten mit akutem Abdomen (Magendrehungen, Pyometra, septisches Abdomen, gastrointestinaler Fremdkörper)
- Gruppe **C** = Patienten mit elektiven abdominalen Eingriffen (z. B. Urolithiasis, intraabdominaler Tumor)
- Gruppe **D** = Patienten mit Diskopathien
- Gruppe **E** = Patienten mit elektiven Eingriffen exkl. Thorax/Abdomen (z. B. Kreuzbandruptur, Tumorentfernung)
- Gruppe **F** = Patienten mit größeren Wunden (Riss-/Bissverletzung, Wundheilungsstörung) oder Abszessen (offen oder geschlossen)
- Gruppe **G** = Patienten mit elektiven thorakalen Eingriffen (z. B. Perikardektomie, Rechtsaorta)

3.2.5 Postoperative Behandlung und Dokumentation des weiteren Verlaufs

Je nach Art des Eingriffs wurden die Patienten auf Normalstation verbracht (bei Frakturversorgung, Kreuzbandriss, Tumorentfernung, Implantatentfernung, Perinealhernie, Pyometra, Bissverletzung, Wunde) oder es erfolgte eine intensivmedizinische Betreuung (bei Thorakotomie, Diskopathie, Zystotomie, Magendrehung, gastrointestinalem Fremdkörper, septischem Abdomen). Der Allgemeinzustand des Patienten wurde während des stationären Aufenthalts täglich erfasst und dokumentiert. Die Patienten wurden in die häusliche Pflege entlassen, sobald der Allgemeinzustand, die Vital- und Blutparameter sowie die Wundsituation stabil und keine Komplikationen zu erwarten waren. Die Fäden wurden in der Regel 10 Tage nach der Operation entfernt.

3.2.6 Komplikationen

Bei allen in die Studie aufgenommenen Hunden sollte zur Beurteilung des Heilungsverlaufs und der Prognose der Erkrankung alle Komplikationen erfasst werden. Dazu wurden folgende postoperative Minor- und Majorkomplikationen differenziert:

Minorkomplikationen:

Nahtdehiszenzen, die keiner Revision bedurften, hochgradige Rötung/Schwellung des Wundgewebes (Haut), leichte Wundsekretion, die nach drei Tagen sistierte, geringgradige Serombildung, die keine Revision benötigte und mittels konservativer Therapie (mehrmals tägliche Wundreinigung und -toilette, sekundäre Wundtherapie, Serompunktion) behandelt werden konnten, geringgradig postoperative Lahmheiten oder Ataxien aufgrund der Grunderkrankung, Schwellungen der operierten Gliedmaße, welche mittels Verbandstherapie behandelt werden konnten. Andere auftretende Minorkomplikationen wie (Aspirations-) Pneumonie, Zystitis oder Pankreatitis wurden ebenfalls therapiert.

Majorkomplikationen:

Nahtdehiszenzen, Serom-/Abszessbildungen oder Wundinfektionen, die nicht mit einer konservativen Therapie zu behandeln waren und eine Reoperation (Wundrevision, Serom-/Abszessspaltung) benötigten, sowie Refrakturen, die einer Neuversorgung und ggf. Amputation bedurften. Das Versterben bzw. die Euthanasie eines Patienten wurde ebenfalls als Majorkomplikation gewertet.

Patienten ohne Komplikationen wurden in der entsprechenden Spalte mit 0, Patienten mit einer Minorkomplikation mit 1 und Patienten mit einer Majorkomplikation mit 2 gekennzeichnet.

3.2.7 Verstorben/Euthanasie

Die Patienten wurden unabhängig von ihrer Erkrankung, Operation oder Komplikation in Überlebende (Gruppe I) und nicht Überlebende (postoperatives Versterben oder Tod durch Euthanasie; Gruppe II) innerhalb von 2 Wochen nach der Operation eingeteilt.

3.3 Messungen von C-reaktivem Protein, Haptoglobin, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , Laktat und Kreatinkinase

Für die Untersuchung des CrP, Hp, Il-6, TNF- α , Laktat und CK wurden die bei -20°C tiefgefrorenen Plasmaproben aufgetaut und langsam innerhalb 30 Minuten bis auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das entstandene Kryopräzipitat nach erneuter Zentrifugation entfernt (VERSCHOOF et al., 2015), um mögliche Messfehler zu vermeiden. Das Kryopräzipitat ist ein trüber Niederschlag aus Blutgerinnungsfaktoren, der beim Einfrieren bzw. Auftauen entsteht.

Nach Beenden der Analyse von CrP, Laktat und CK wurden die Plasmaproben erneut auf -20°C heruntergekühlt und anschließend bei -80°C bis zur Weiterverarbeitung der anderen Parameter gelagert. Im Folgenden werden die für die Messung eines jeden zu untersuchenden Parameters nötigen Geräte und Reagenzien einzeln aufgeführt.

3.3.1 C-reaktives Protein

Die Messung des CrP erfolgte routinemäßig mit dem Cobas Integras 400+ (Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) im Zentrallabor der Kleintierklinik der LMU München. Die Analyse von CrP erfolgte mit dem speziell für Hunde angepassten Canine CRP Immunoassay von Gentian (Fa. Scil, Viernheim, Deutschland). Die Plasmaprobe wurde mit caninen CrP-Immunpartikeln (anti canine CrP-aggregate) vermischt. Die dabei entstehenden Komplexpartikel absorbieren Licht und werden durch die anschließenden turbidimetrische Absorptionsmessungen auf die CrP-Konzentration des Hundes, durch eine etablierte Standardkalibrierungskurve, interpoliert (siehe Tabelle 2). Für die Messung wurden jeweils 2 μl (Mikroliter) der Probe verwendet. Die Maßeinheit erfolgt in Milligramm pro Milliliter (mg/ml).

Tabelle 2: Referenzbereich, untere Nachweisgrenze und Messbereich von C-reaktives Protein (CrP) basierend auf der Firma Scil (Viernheim, Deutschland) und Einheit von CrP.

Parameter	Referenzbereich	Untere Nachweisgrenze	Messbereich	Einheit
CrP	< 10	5	10 – 300	mg/ml

3.3.2 Haptoglobin

Die Messung von Hp erfolgte routinemäßig mit dem ABX Pentra 400 (Fa. Horriba, Montpellier, Frankreich) und dem Testkit der Firma Tridelta (Hermsdorf, Deutschland) im Zentrallabor der Kleintierklinik der JLU Gießen. Die Messung

erfolgte mit einem kolorimetrischen Assay zur quantitativen Bestimmung von Hp. Freies Hämoglobin besitzt eine Peroxidaseaktivität, die durch einen niedrigen pH-Wert inhibiert wird. Das in der Probe vorhandene Hp verbindet sich mit Hämoglobin und schützt bei einem niedrigen pH-Wert die Peroxidaseaktivität des gebundenen Hämoglobins. Die erhaltene Peroxidaseaktivität von Hämoglobin ist direkt proportional zu der Menge an Hp, die in der Probe vorhanden ist (siehe Tabelle 3).

Für die Bestimmung von Hp wurden jeweils 250µl des Plasmas einer Probe verwendet. Die Maßeinheit wird in Milligramm pro Milliliter (mg/ml) angegeben.

Tabelle 3: Referenzbereich von Haptoglobin (Hp) basierend auf eigener Studiengrundlage des Zentrallabors Kleintierklinik der JLU Gießen, untere Nachweisgrenze basierend auf CZOPOWICZ et al. (2017) und Einheit von Hp.

Parameter	Referenzbereich	Untere Nachweisgrenze	Einheit
Hp	0 – 2,12	0	mg/ml

3.3.3 Interleukin-6

Für die Bestimmung von IL-6 wurde im Labor der JLU Gießen ein Bioassay verwendet. Die B9 Hybridoma-Zellen zur Bestimmung von IL-6 werden spezifisch durch dieses Zytokin zum Wachstum angeregt (WUCHTER, 2008). Anschließend wird ein Farbstoff (MTT) zugegeben, der von den lebenden Zellen reduziert wird, den man photometrisch bestimmen kann (siehe Tabelle 4). Das bedeutet, je mehr IL-6 vorhanden ist, desto mehr Farbreaktion kann erfolgen. Dieser Vorgang dauert inklusive Vorverdünnung und Ablesen der Platten bis zu fünf Tage. Die Mengenangabe und damit einhergehende Einheit erfolgt in IU (International Unit, Internationale Einheit) pro Milliliter (IU/ml). Die Maßeinheit IU beschreibt die Menge einer Substanz und wird jedem Stoff anhand seiner Wirkung bzw. Aktivität zugewiesen und definiert.

Für die Bestimmung von IL-6 wurde jeweils 125µl des Plasmas verwendet.

Tabelle 4: Referenzbereich von Interleukin-6 (IL-6) basierend auf GOMMEREN et al. (2018), LEMAY et al., (1990) und ZYGNER et al. (2014), untere Nachweisgrenze basierend auf ROSS et al. (2000); Einheit von IL-6.

Parameter	Referenzbereich	Untere Nachweisgrenze	Einheit
IL-6	235 ± 135	3	IU/ml

3.3.4 Tumornekrosefaktor-α

Für die Bestimmung von TNF-α wurde im Labor der JLU Gießen ein Bioassay verwendet. Das Testverfahren für TNF-α arbeitet mit Zellen der Zelllinie WEHI (Walter and Elizabeth Hall Institute), die durch dieses Zytokin stimuliert werden und spezifische biologische Reaktionen hervorrufen (WUCHTER, 2008).

Aufgrund der Toxizität von TNF- α wird in diesem Verfahren konzentrationsabhängig eine bestimmte Menge an Zellen getötet. Die verbleibenden überlebenden Zellen reduzieren in den Mitochondrien einen zugegebenen gelben, wasserlöslichen Farbstoff (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid = MTT) in ein blau-violettes wasserunlösliches Formazan, dessen optische Dichte photometrisch mit Hilfe eines ELISA-Readers gemessen werden kann (siehe Tabelle 5). Das bedeutet je mehr TNF- α enthalten ist, desto weniger Farbreaktion kann ablaufen. Dieser Vorgang nimmt inklusive Ablesen der Platte bis zu drei Tage in Anspruch. Für die Bestimmung von TNF- α wurde jeweils 125 μ l des Plasmas verwendet. Die Maßeinheit erfolgt in Pikogramm pro Milliliter (pg/ml).

Tabelle 5: Referenzbereich von TNF- α basierend auf LEMAY et al. (1990) und ZYGNER et al. (2014), untere Nachweisgrenze basierend auf ROSS et al. (2000) und Einheit von TNF- α .

Parameter	Referenzbereich	Untere Nachweisgrenze	Einheit
TNF- α	< 0	6,00	pg/ml

3.3.5 Laktat

Die Messung des Laktats erfolgte routinemäßig mit dem Cobas Integras 400+ (Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) im Zentrallabor der Kleintierklinik der LMU München. Die Analyse von Laktat basiert auf der Messung der Extinktionszunahme bei 552 nm. Bei der Messung macht man sich die Oxidierung von Laktat zu Pyruvat, die durch das Enzym Lactatoxidase ausgelöst wird, zunutze: Das bei der Umwandlung gebildete Wasserstoffperoxid wird mit Perioxidase zu einem Farbstoff umgesetzt, dessen Intensität sich proportional zur Laktatkonzentration verhält (siehe Tabelle 6). Für die Messung wurden jeweils 2 μ l der Probe verwendet. Die Maßeinheit wird in Millimol pro Liter (mmol/l) angegeben.

Tabelle 6: Referenzbereich von Laktat basierend auf eigener Studiengrundlage des Zentrallabors der Kleintierklinik der LMU München, untere Nachweisgrenze und Messbereich basierend auf der Firma Roche (Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und Einheit von Laktat

Parameter	Referenzbereich	Untere Nachweisgrenze	Messbereich	Einheit
Laktat	< 2,5	0,2	0,2 – 15,5	mmol/l

3.3.6 Kreatinkinase

Die Messung der CK erfolgte routinemäßig mit dem Cobas Integras 400+ (Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) im Zentrallabor der Kleintierklinik der LMU München. Die Analyse von CK basiert auf der Messung der Extinktionszunahme bei 340 nm. Es wird die enzymatische Aktivität von CK

genutzt, um Creatinphosphat mit Hilfe von ADP in Creatin und ATP umzusetzen. Das entstandene ATP wird über einen weiteren Zwischenschritt zu NADPH (Nicotinamidadenindinukleotidphosphat) umgewandelt. Die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH ist direkt proportional zur katalytischen Aktivität von CK und kann optisch gemessen werden (siehe Tabelle 7). Für die Messung wurden jeweils 3 µl der Probe verwendet. Die Maßeinheit wird in Unit pro Liter (U/l) angegeben. Die Einzyeinheit beschreibt die Aktivität des Enzyms im Plasma.

Tabelle 7: Referenzbereich von Kreatinkinase (CK) basierend auf eigener Studiengrundlage des Zentrallabors der Kleintierklinik der LMU München, untere Nachweisgrenze und Messbereich basierend auf der Firma Roche (Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und Einheit von CK.

Parameter	Referenzbereich	Untere Nachweisgrenze	Messbereich	Einheit
CK	54 – 348	7	7 – 2000	U/l

3.4 Statistik

Für die nominalen Patientendaten (Rasse, Geschlecht, Kastrationsstatus, präoperatives Trauma, Diagnose, OP-Methode, Komplikationen, Verstorben/Euthansie) wurden die absolute und relative Häufigkeit in Bezug auf die Grundgesamtheit angegeben. Für die metrischen Patientendaten (Alter, Gewicht) wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) aufgeführt.

Die Häufigkeit postoperativer Komplikationen wurde immer in ihrem absoluten und relativen Vorkommen pro Gruppe im Vergleich zur Gesamtpopulation angegeben.

Für die metrischen Daten der Zeitreihen über fünf Tage (Tag 0, 1, 2, 3, 4) der gemessenen Parameter (CrP, Hp, IL-6, TNF- α , Laktat, CK) wurde jeweils die AUC (area under the curve), die Zeit bis zum Erreichen des Maximalwerts und der Maximalwert selbst nebst Standardabweichung angegeben. Dabei wurden der geometrische Mittelwert und der Medianwert inklusive des Konfidenzintervalls (CI) aufgeführt. Die Probengröße entspricht der Anzahl der Patienten pro untersuchter Gruppe.

Das Konfidenzintervall wurde mit 95 % definiert (95 % CI). Es gibt bei unendlicher Wiederholung (BRANDSTÄTTER, 1999) eine Präzision des Wertes

von 95 % eines berechneten Effekts an. Der Effekt kann dabei einen positiven oder negativen Wert einnehmen. Theoretisch, jedoch äußerst unwahrscheinlich, kann er auch 0 oder nahe 0 betragen, wenn sich der Wert 0 innerhalb des Konfidenzintervalls befindet.

Um die Normalverteilung zu prüfen wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Bei einer zurückgewiesenen Normalität ($P < 0,05$) wurde bei der Untersuchung von zwei Gruppen (Verstorben/Euthanasie, präoperatives Trauma) auf den Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen. Bei der Untersuchung von mehr als zwei Gruppen (Komplikation, Invasivität der Operation, Lokalisation, beteiligtes Gewebe) wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Bei einer akzeptierten Normalität ($P > 0,05$) wurde ein t-Test bei der Untersuchung zwischen zwei Gruppen (Verstorben/Euthanasie, präoperatives Trauma) und eine ANOVA für den Vergleich zwischen mehr als zwei Gruppen durchgeführt. Die ANOVA wurde mit einem post-hoc-Test nach Student-Newman-Keuls für paarweise Vergleiche kombiniert.

Um das Verhalten der Parameter an den Tagen 0, 1, 2, 3 und 4 zu vergleichen wurde ein t-Test für abhängige Proben durchgeführt. Dabei wurden die Proben von Tag 0 und 1, 1 und 2, 2 und 3, 3 und 4 miteinander verglichen. Für jeden Parameter wurde der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwerts angegeben. Um den Verlauf über den gesamten Messzeitraum zu erfassen, wurde teilweise zusätzlich die GEE-Prozedur (Generalized Estimating Equations) sowie die Spearman Korrelation angewendet.

Die Untersuchungen wurden mit Hilfe der Programme MedCalc (MedCalc Statistical Software Version 17.9.7; MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2017) und SPSS 24.0 (IBM SPSS Statistics, IBM, Armonk, New York) berechnet.

Das Signifikanzniveau für alle Messergebnisse wurde auf 5 % ($p \leq 0,05$) festgelegt. Es wurden in Abhängigkeit von der Messgenauigkeit maximal 3 Nachkommastellen angegeben. Zahlenwerte kleiner als 5 wurden abgerundet und Werte größer als 5 aufgerundet.

4 ERGEBNISSE

Zwischen Februar 2015 und August 2017 wurden in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der LMU München insgesamt 268 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Eine Voraussetzung zur Aufnahme in die Studie war eine in der Klinik präoperativ (Tag 0) entnommene Blutprobe (für den späteren Vergleich der zu untersuchenden Werte vor und nach der OP).

Obwohl innerhalb des oben genannten Zeitraumes noch viele weitere Patienten mit den in den Einschlusskriterien beschriebenen Erkrankungen in der Klinik vorgestellt und behandelt wurden, konnten diese nicht einbezogen werden, da aus verschiedenen Gründen keine solche präoperative Blutprobe für die Untersuchung zur Verfügung stand.

Die Patientenanzahl hat sich während der ersten fünf Tage deutlich reduziert. Von den 268 Patienten (100 %), von denen von Tag 0 eine Blutprobe vorlag, waren aus verschiedenen Gründen (Vergessen der Probenasservierung, falsche Lagerung der Plasmaprobe oder fehlende Informationen zu Patienten/Proben) nur noch 166 Hunde (61,94 %) mit Plasmaproben von Tag 0 und 1 vorhanden. Bei 83 (30,97 %) von ursprünglich 268 Patienten waren Plasmaproben von Tag 0, 1 und 2 vorhanden und bei 44 Hunden (16,42 %) die Proben von Tag 0, 1, 2 und 3. Von diesen 44 Hunden war jedoch nur bei 24 Hunden (8,96 % von 268 Hunden) der Verlauf über Tag 0 bis 4 vollständig. Von diesen 44 bzw. 24 Patienten gibt es keinen mit einer Probe an Tag 10.

In Tabelle 8 wird die Anzahl und die Einteilung der Patienten mit vorhandenen Plasmaproben zu verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. In Tabelle 18 im Anhang befindet sich eine Übersicht über die Medianwerte der gemessenen Parameter an Tag 0 bis 4 sowie deren Referenzbereiche.

Um einen Verlauf der Patienten nachvollziehen zu können, bezieht sich die statistische Auswertung auf die Patienten, von denen es Proben von mindestens vier, bestenfalls fünf Verlaufstagen (Tag 0, 1, 2, 3 und teilweise 4) gab. Da es sich bei den 44 Patienten jeweils um wenigstens vier und bestenfalls fünf gemessene Proben handelte, betrug die Gesamtanzahl der in der vorliegenden Studie endgültig eingeschlossenen gemessenen Plasmaproben 200.

Tabelle 8: Anzahl der Patienten der Gruppen A bis G und die jeweils vorhandene Anzahl der Plasmaproben von Tag 0 präoperativ bis Tag 4 postoperativ

Gruppe	Diagnose/Eingriff	Tag 0	Tag 0, 1	Tab 0, 1, 2	Tag 0, 1, 2, 3	Tag 0, 1, 2, 3, 4
A	Fraktur	18	12	5	4	2
B	Akutes Abdomen	29	21	11	8	5
C	Elektiver abdominaler Eingriff	10	8	5	4	3
D	Diskopathie	21	18	10	6	4
E	Elektiver Eingriffe (exkl. Thorax/Abdomen)	139	70	34	10	3
F	Wunde/Abszess	46	34	16	11	6
G	Thorakotomie	5	3	2	1	1
Gesamt		268	166	83	44	24

Von den 44 Patienten, die die Grundlage für die vorliegende Studie bildeten, waren 24 (54,5 %) männlich, 5 (11,4 %) weiblich, 9 (20,5%) männlich und 6 (13,6 %) weiblich kastriert. Das Alter betrug im Durchschnitt 7,06 Jahre ($\pm 3,8$), und das Gewicht im Durchschnitt 32,51 kg ($\pm 16,2$). Die Rasseverteilung ist in Tabelle 17 im Anhang dargestellt.

4.1 Verlauf der gemessenen Parameter über Tag 0, 1, 2, 3 und 4

4.1.1 C-reaktives Protein

Die medianen CrP-Werte lagen an Tag 0 oberhalb des Referenzwertes von 10 mg/ml. Bei der Interpretation der Werte ist vor allem die Verlaufskontrolle während einer Erkrankung wichtig. Die Abbildung 14 zeigt unabhängig von den untersuchen Gruppen, dass CrP nach der Operation an Tag 1 signifikant gegenüber Tag 0 anstieg ($p < 0,001$). Im postoperativen Verlauf sank CrP insgesamt von Tag 1 zu Tag 4 signifikant ab ($p < 0,001$; nach Spearman-Rho). Die genauen gemessenen Werte sind der Tabelle 19 im Anhang zu entnehmen.

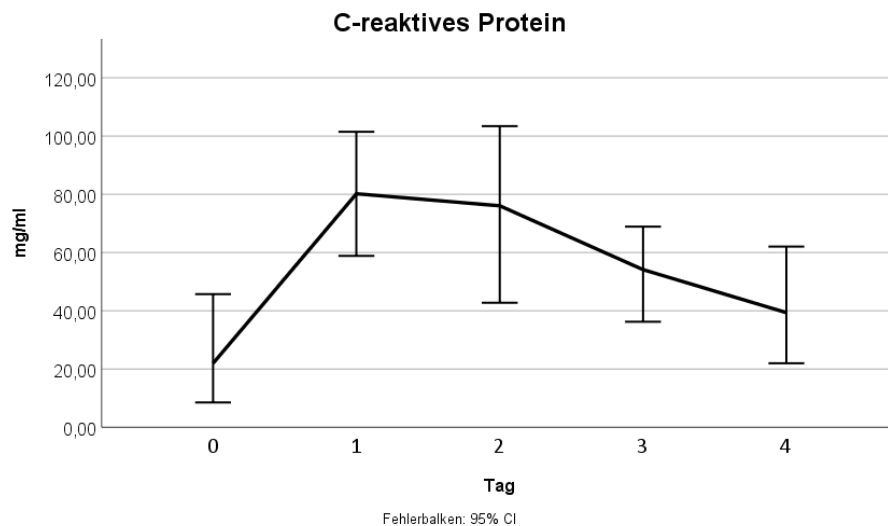


Abbildung 14 Mediane Werte des C-reaktiven Proteins (CrP) in mg/ml über fünf Tage: bei 44 Hunden an Tag 0 und Tag 1 bis 3, sowie bei 24 Patienten an Tag 4.

In Tabelle 9 sieht man, dass Patienten mit Wunden/Abszessen (Gruppe F) den höchsten CrP-Wert mit 78,29 mg/ml an Tag 0 aufweisen. Bei Patienten mit elektiven Eingriffen und Diskopathien (Gruppe C, D und E) war der CrP-Wert an Tag 0 am niedrigsten und innerhalb des Referenzbereichs (< 10 mg/ml). Bei allen Gruppen stieg CrP postoperativ an und die höchsten Werte wurden an Tag 1 und 2 erreicht. Anschließend sank bei allen Gruppen CrP von Tag 2 auf Tag 3, außer bei Patienten mit einem akuten Abdomen und Wunden/Abszessen (Gruppe A und B) die einen geringen Anstieg hatten. Bei Gruppe F (Wunden/Abszesse) stellte sich als einziges an Tag 4 ein geringer Anstieg zu Tag 3 dar. An Tag 4 befand sich CrP bei allen Patienten oberhalb des Referenzbereiches.

Tabelle 9: Medianenwerte des C-reaktiven Proteins (CrP) der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert

Gruppe	C-reaktives Protein (CrP) in mg/ml				
	Tag 0 (n = 44)	Tag 1 (n = 44)	Tag 2 (n = 44)	Tag 3 (n = 44)	Tag 4 (n = 24)
A	65,54	69,30	56,56	57,53	38,43
B	48,78	89,20	51,33	71,09	41,06
C	8,80	120,35	164,43	103,46	59,97
D	3,04	81,45	98,81	53,71	25,57
E	6,40	51,66	51,43	36,54	28,88
F	78,29	59,36	77,05	45,71	53,25
G*	47,92	98,70	156,32	50,96	21,97
Medianwert gesamt	21,97	80,19	76,05	54,12	39,37

4.1.2 Haptoglobin

Da es sich bei Hp um ein Minor-APP handelt und der Anstieg langsam verläuft, liegt das Augenmerk bei der Beobachtung besonders auf die Tage nach der Operation. Im Verlauf zeigte Hp einen signifikant ($p < 0,001$) kontinuierlichen Anstieg bis Tag 2 nach der Operation und anschließend ein signifikant ($p < 0,017$) gleichbleibendes höheres Niveau zu Tag 0 (siehe Abbildung 15). Die genauen gemessenen Werte sind der Tabelle 20 im Anhang zu entnehmen.

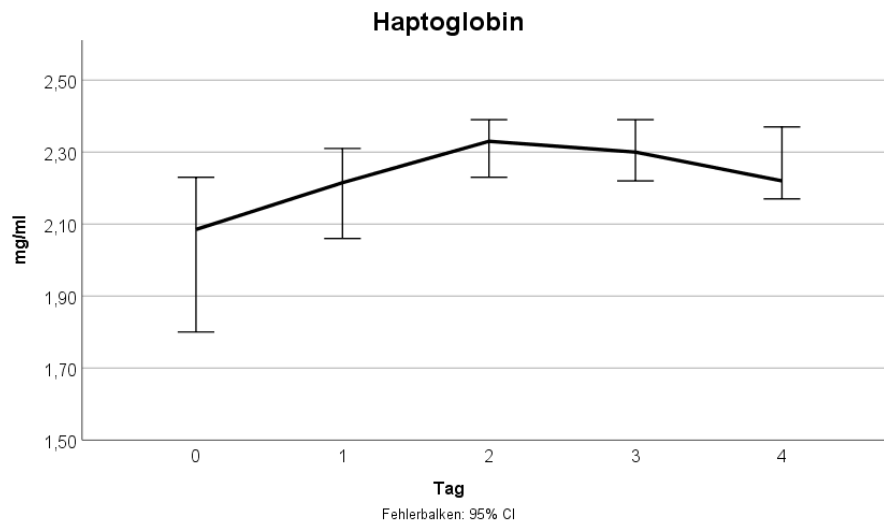


Abbildung 15: Medianwerte des Haptoglobins (Hp) in mg/ml über fünf Tage bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.

Patienten mit elektiven Eingriffen (Gruppe E) wiesen mit Abstand den geringsten Hp-Wert an Tag 0 auf (siehe Tabelle 10). Er befand sich zudem mit 1,14 mg/ml als einziger deutlich unter dem Referenzbereich von 2,12 mg/ml. Es zeigte sich anschließend in allen Gruppen ein geringer Anstieg des Parameters von Tag 0 zu Tag 2. Insgesamt wiesen die Gruppen nur geringe Unterschiede der Werte an Tag 0 im Vergleich zu Tag 4 auf. Gruppe D (Diskopathien) stellte mit einem sehr hohen Hp-Wert von 6,87 mg/ml, deutlich über dem Referenzbereich, eine Ausnahme an Tag 4 dar.

Tabelle 10: Mediane Haptoglobin (Hp) -Werte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert, ** = aufgrund geringen Probenmaterials bei Patient 3 ist Messung an Tag 4 nicht möglich, Probengröße = 23)

Gruppe	Haptoglobin (Hp) in mg/ml				
	Tag 0 (n = 44)	Tag 1 (n = 44)	Tag 2 (n = 44)	Tag 3 (n = 44)	Tag 4 (n = 24**)
A	2,36	3,39	4,50	3,83	2,34
B	2,18	2,17	2,25	2,37	2,18
C	2,18	2,22	2,33	2,32	2,26
D	2,15	2,31	2,35	2,25	6,87
E	1,14	1,61	2,27	2,18	2,17
F	2,35	2,15	2,26	2,25	2,29
G*	2,13	2,31	2,42	2,31	2,31
Medianwert gesamt	2,09	2,19	2,33	2,30	2,22

4.1.3 Interleukin-6

Bei der Betrachtung von IL-6 liegt das Augenmerk auf einem schnellen Anstieg und Abfall des Parameters, da er durch seine kurze Halbwertszeit und seine Funktion als Zytokin zügig verbraucht wird.

Der höchste Medianwert von IL-6 lag an Tag 1 bei 226 IU/l (siehe Abbildung 16). Es stellte sich keine signifikante ($p > 0,280$) Abhängigkeit zu den einzelnen Tagen dar. Die genauen gemessenen Werte sind der Tabelle 21 im Anhang zu entnehmen.

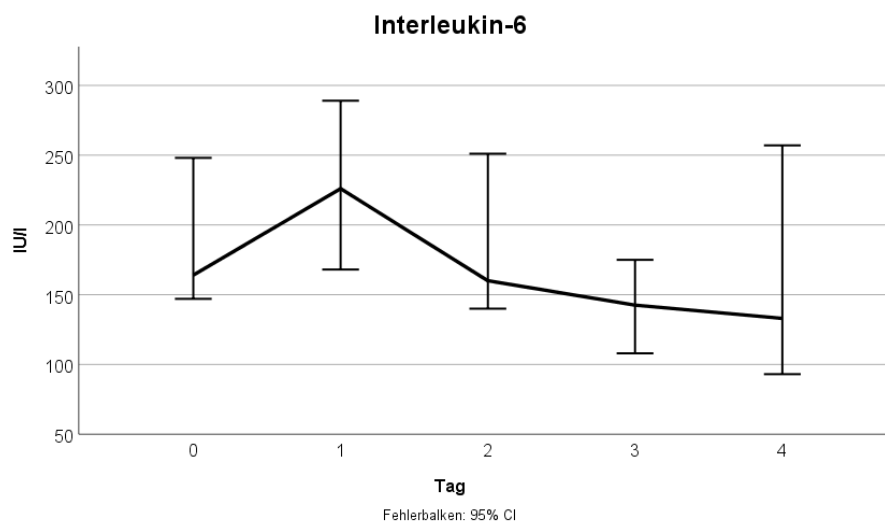


Abbildung 16: Mediane Interleukin-6 (IL-6) -Werte in IU/l über fünf Tage bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.

Patienten mit einem akuten Abdomen (Gruppe B) wiesen mit Abstand den höchsten IL-6-Wert an Tag 0 auf (siehe Tabelle 11), oberhalb des oberen Referenzwertes (370 IU/l).

Insgesamt zeigte sich ein deutlicher IL-6-Anstieg von Tag 0 zu 1, mit anschließendem Abfall zu Tag 3, wobei sich dies, wie in Tabelle 11 sichtbar, nicht in allen Gruppen nachvollziehen ließ. Gruppe A und B zeigten zuerst einen deutlichen Abfall des Wertes (von Tag 0 zu 1) und stiegen anschließend von Tag 1 zu Tag 2 an, woraufhin sie dann wieder abfielen und anstiegen (Tag 3 und 4). Gruppe G (elektive thorakale Eingriffe) wies an Tag 2 den höchsten durchschnittlichen IL-6-Wert auf, der anschließend kontinuierlich abfiel. In den Gruppe B-F lag der IL-6-Wert an Tag 4 unter dem von Tag 0 und innerhalb des Referenzbereiches (235 ± 135 IU/l) gesunder Kontrollgruppen. In den Gruppen A und G lagen die Werte sogar über denen von Tag 0.

Tabelle 11: Mediane Interleukin-6 (IL-6) -Werte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert

Gruppe	Interleukin-6 (IL-6) in IU/l				
	Tag 0 (n = 44)	Tag 1 (n = 44)	Tag 2 (n = 44)	Tag 3 (n = 44)	Tag 4 (n = 24)
A	222	92	350	293	304
B	622	226	308	96	105
C	127	235	203	142	120
D	143	107	149	143	101
E	130	420	145	126	131
F	236	233	225	175	223
G*	368	478	1265	654	480
Medianwert gesamt	164	226	160	143	133

4.1.4 Tumornekrosefaktor- α

Nur zwei (1,00 %) von 200 gemessenen TNF- α -Werten lagen über dem messbaren Bereich von 6,00 pg/ml. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 22 im Anhang zu entnehmen.

Tabelle 12: Mediane Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) -Werte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 1 bis Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, untere Nachweisgrenze = 6,00 pg/ml, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert

Gruppe	Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) in pg/ml				
	Tag 0 (n = 44)	Tag 1 (n = 44)	Tag 2 (n = 44)	Tag 3 (n = 44)	Tag 4 (n = 24)
A	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
B	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
C	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
D	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
E	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
F	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
G*	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00
Medianwert gesamt	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00	< 6,00

Hund 6 und 8 hatten an zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten (Hund 6 an Tag 0 und Hund 8 an Tag 2) im Gegensatz zu allen anderen Tieren und Proben einen messbaren Wert oberhalb der oberen Nachweisgrenze von 6,00 pg/ml. Beide Tiere hatten eine Femurfraktur (Gruppe A), die mittels Osteosynthese versorgt wurde. Bei Hund 6 betrug der TNF- α -Wert an Tag 0 56 pg/ml, bei Hund 8 waren an Tag 2 47 pg/ml detektierbar. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen Werte mit zusätzlichen Beeinflussungen, z. B. durch postoperative Komplikationen, wurde nicht beobachtet. Keiner der beiden Hunde litt unter postoperativen Komplikationen oder anderen auffälligen Zusatzbelastungen. Bei allen Probanden der anderen Gruppen befand sich der TNF- α -Wert zu jedem Messzeitpunkt unterhalb der Nachweisgrenze.

Weitere Untersuchungen über die Schwere der Erkrankung, über das Reagieren des Parameters auf einen chirurgischen Eingriff, sowie über Verlauf und Prognose für die Heilung nach einer Operation sind aufgrund der Messung nicht möglich.

4.1.5 Laktat

Da die Bildung von Laktat im Organismus vor allem im anaeroben Zustand entsteht und der Energiegewinnung dient, geben sinkende Werte besonders über den besseren Kreislaufzustand und gute Organfunktion des Patienten Aufschluss. Die Senkung von Laktat stellt sich signifikant ($p < 0,000$) von Tag 0 zu Tag 4 dar, mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,269 (siehe Abbildung 17). Die genauen gemessenen Werte sind der Tabelle 23 im Anhang zu entnehmen.

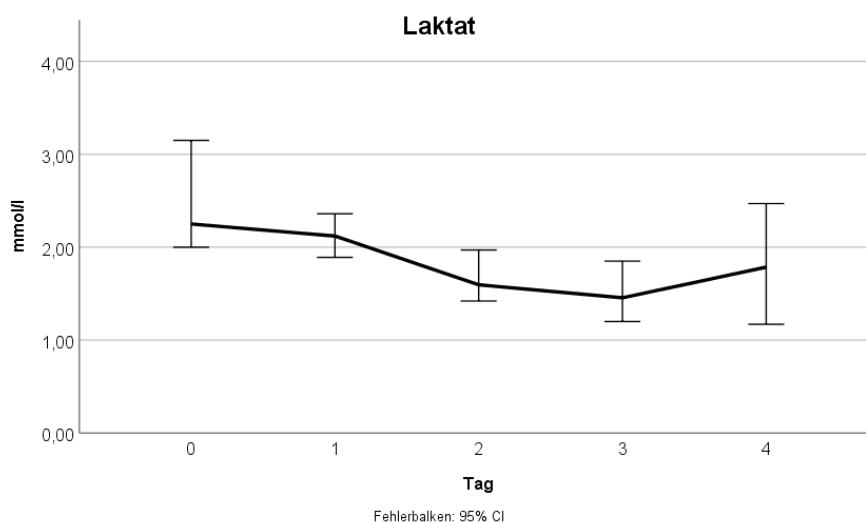


Abbildung 17: Mediane Laktatwerte in mmol/l, gemessen über fünf Tage bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.

Patienten mit einem akuten Abdomen (Gruppe B) wiesen im Vergleich zu den anderen Gruppen den höchsten Laktatwert von 6,04 mmol/l deutlich oberhalb des Referenzbereichs von 2,5 mmol/l an Tag 0 auf (siehe Tabelle 13). In Gruppe G (elektiver thorakaler Eingriff) steigt Laktat von Tag 0 zu 1 und 2 deutlich über den Referenzbereich an, im Gegensatz zu allen anderen Gruppen. An Tag 3 und 4 ist Laktat in dieser Gruppe immer noch deutlich erhöht bei über 4 mmol/l.

Tabelle 13: Mediane Laktatwerte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und bis Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert.

Gruppe	Laktat in mmol/l				
	Tag 0 (n = 44)	Tag 1 (n = 44)	Tag 2 (n = 44)	Tag 3 (n = 44)	Tag 4 (n = 24)
A	2,03	1,73	1,46	1,91	3,06
B	6,04	3,05	1,79	1,87	2,32
C	2,01	2,22	1,71	1,18	0,96
D	3,75	2,75	1,60	1,49	1,60
E	1,73	2,15	1,22	1,30	2,06
F	2,17	1,52	1,91	1,41	1,28
G*	2,23	5,43	9,52	4,40	4,76
Medianwert gesamt	2,25	2,12	1,60	1,46	1,79

4.1.6 Kreatinkinase

Der Anstieg der CK von Tag 0 zu 1 ist in Abbildung 18 deutlich sichtbar und signifikant ($p < 0,000$). Der anschließende Abfall ist ebenso signifikant ($p < 0,000$), mit einem Korrelationskoeffizient von -0,372 bis zu Tag 4. Die genauen gemessenen Werte sind der Tabelle 24 im Anhang zu entnehmen.

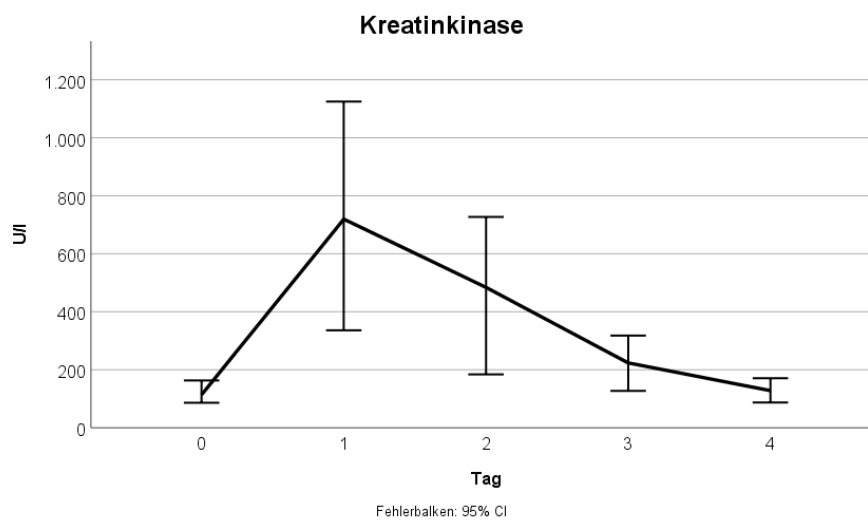


Abbildung 18: Mediane Entwicklung der Kreatinkinase (CK) über fünf Tage in U/l bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.

Es fällt auf, dass Patienten mit Frakturen (Gruppe A) an Tag 0 die höchsten CK-Werte aufwiesen (siehe Tabelle 14), und diese mit 1298 U/l deutlich über dem oberen Referenzbereich (348 U/l) lagen. In allen anderen Gruppen stiegen die CK-Werte im Vergleich von Tag 0 zu den Folgetagen am stärksten an Tag 1 an, wobei Gruppe D (Diskopathien) hierbei den höchsten Wert zeigte. Bis auf die Gruppen A und G sanken die CK-Werte insgesamt von Tag 2 bis Tag 4 in den Referenzbereich (54 – 348 U/l). Gruppe A zeigte an Tag 4 einen erneuten Anstieg.

Tabelle 14: Mediane Werte der Kreatinkinase (CK) der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und bis Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert.

Gruppe	Kreatinkinase (CK) in U/l				
	Tag 0 (n = 44)	Tag 1 (n = 44)	Tag 2 (n = 44)	Tag 3 (n = 44)	Tag 4 (n = 24)
A	1298	1184	1056	533	1013
B	158	699	465	238	129
C	78	1019	333	165	133
D	157	3256	941	377	157
E	91	235	237	153	97
F	96	224	135	96	75
G*	82	1437	727	633	574
Medianwert gesamt	114	720	484	224	128

4.2 Präoperatives Trauma

Acht (18,2 %) der 44 vorgestellten Hunde hatten ein vorberichtliches Trauma. Das CrP war insgesamt bei allen acht Patienten mit 91,90 mg/ml signifikant erhöht ($p < 0,005$) und deutlich oberhalb des Referenzwertes von 10 mg/ml. Im Vergleich dazu befanden sich die CrP-Werte bei Patienten ohne Trauma mit 10,34 mg/ml am oberen Referenzbereich.

Die CK-Werte bei Patienten ohne vorberichtliches Trauma waren nicht signifikant erhöht ($p > 0,052$), waren jedoch insgesamt mit 446,50 U/l oberhalb des oberen Referenzwertes von 348 U/l

Die Untersuchung der AUC, der Zeit bis zum Erreichen des Maximalwerts sowie des jeweiligen Maximalwerts von IL-6, Hp und Laktat im Zusammenhang mit einem vorberichtlichen Trauma zeigte keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede zwischen den beiden Gruppen T0 und T1 (siehe unter Punkt 9.3.2 Präoperatives Trauma im Anhang).

4.3 Komplikationen

In Tabelle 15 sind alle durch die Operation verursachten Komplikationen, die innerhalb von zwei Wochen nach dieser auftraten, aufgelistet. Die meisten Komplikationen gab es in der Gruppe F (Wunden/Abszesse), wobei vier der acht Patienten eine Major- und die restlichen viereine Minorkomplikation entwickelten. Ein Patient der Gruppe C mit einer Minorkomplikation entwickelte eine Wundheilungsstörung, die beiden Patienten der Gruppe E eine Nahtdehiszenz und eine Wundheilungsstörung. Ein Patient der Gruppe F entwickelte einen Hornhautdefekt, der im Zusammenhang mit dem operierten Abszess im Kopfbereich in Zusammenhang stand. Die Patienten mit Majorkomplikationen in Gruppe F mussten aufgrund eines Seroms, einer Nahtdehiszenz und zwei Wundheilungsstörungen erneut chirurgisch versorgt werden. Ein Patient der Gruppe D wurde zehn Tage nach der Operation aufgrund des Verdachtes auf Myelomalazie euthanasiert, was auch zu einer Majorkomplikation gezählt wurde. Es fällt auf, dass es sich bei den Komplikationen jeweils nur um Wundkomplikationen handelte, außer eines Hornhautdefektes und einer Euthanasie.

Tabelle 15: Alle aufgetretenen Komplikationen nach der Operation bei 44 Patienten innerhalb von 14 Tagen postoperativ

Gruppe	Anzahl			
	gesamt	Komplikationen	Minorkomplikationen	Majorkomplikationen
A	4	0	0	0
B	8	0	0	0
C	4	1	1	0
D	6	2	1	1
E	10	2	2	0
F	11	8	4	4
G	1	0	0	0
Gesamt	44	13	8	5
Prozent	100%	29,55%	18,18%	11,36%

Bei den Patienten mit Komplikation zeigten sich in keiner Gruppe während keiner der Tage signifikante Auffälligkeiten ($p < 0,05$) von CrP, IL-6, Laktat und CK.

Bei Hp zeigten sich vorerst signifikante ($p < 0,044$) Unterschiede zwischen den Gruppen mit Minorkomplikationen (Gruppe 1) und Majorkomplikationen (Gruppe 2): Die Patienten ohne Komplikationen (Gruppe 0) und mit Minorkomplikationen hatten im gesamten Zeitverlauf von drei Tagen postoperativ

mit 3,73 mg/ml und 3,52 mg/ml den geringsten Mittelwert. Patienten mit Majorkomplikationen zeigten mit 8,21 mg/ml den höchsten Mittelwert (siehe Tabelle 16). Da sich jedoch bei der logarithmischen Darstellung der Medianwerte über die vier postoperativen Tage diese Signifikanz nicht eindeutig wiederholte, (siehe Abbildung 19) gilt sie als zufällig.

Die Untersuchung der AUC, der Zeit bis zum Erreichen des Maximalwerts und des jeweiligen Maximalwerts von IL-6, CrP, Laktat und der CK im Zusammenhang mit Komplikationen zeigte keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,05$; siehe Anhang Punkt 9.3.3 Komplikationen).

Tabelle 16: Übersicht der Maximalwerte von Haptoglobin (Hp) der Gruppen 0, 1 und 2 bei insgesamt 44 Hunden über einen Zeitraum von vier Tagen in Bezug auf aufgetretene postoperative Komplikationen. Einheit = mg/ml, Gruppe 0 = ohne Komplikationen, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	3,73	2,49 bis 4,96	3,36	2,37	2,29 bis 2,41
1	8	3,52	0,59 bis 6,45	3,50	2,19	1,66 bis 6,45
2	5	8,21	1,52 bis 14,90	5,39	11,44	

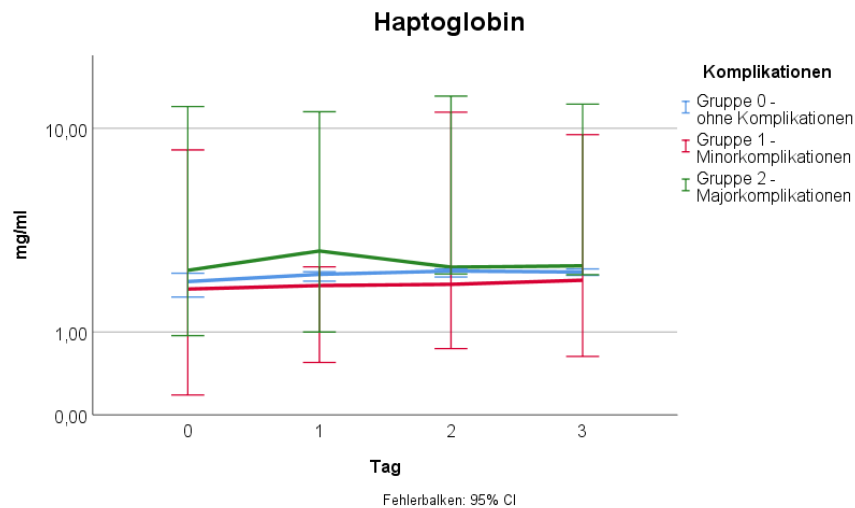


Abbildung 19: Mediane Haptoglobin (Hp) -Werte an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 bei 44 Hunden in Bezug auf aufgetretene postoperative Komplikationen. Gruppe 0 = ohne Komplikationen, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.

4.4 Verstorben/Euthanasie

Einer der 44 Hunde (Patient 24) wurde aufgrund eines Hämangiosarkoms in der Leber lobektomiert. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich während des stationären Aufenthalts deutlich und der Patient wurde sechs Tage nach der Operation euthanasiert. Ein weiterer Hund (Patient 44) wurde aufgrund einer

Bandscheibenprotrusion hemilaminektomiert, sein Zustand verbesserte sich neurologisch nach der Operation zusehends. Zehn Tage nach der Operation verschlechterte er sich akut und wurde wegen des Verdachtes einer Myelomalazie euthanasiert.

Da diese beiden Patienten nicht als Gruppe ausgewertet werden können, wurden sie als Einzelfälle im Vergleich zu den restlichen Patienten dargestellt und betrachtet:

Die CrP-Werte von Patient 44 lagen während des Messzeitraumes innerhalb des Streubereichs. Die Werte von Patient 24 hingegen befanden sich an Tag 1 und 2 unterhalb und an Tag 3 oberhalb des Streubereichs.

Der CK-Wert von Patient 44 lag an Tag 1 weit außerhalb des Streubereichs und befand sich auch anschließend auf einem höheren Niveau (siehe Abbildung 20). Die Hp-Werte zeigten vor allem bei Patient 44 einen starken postoperativen Anstieg weit oberhalb der restlichen Population (siehe Abbildung 21).

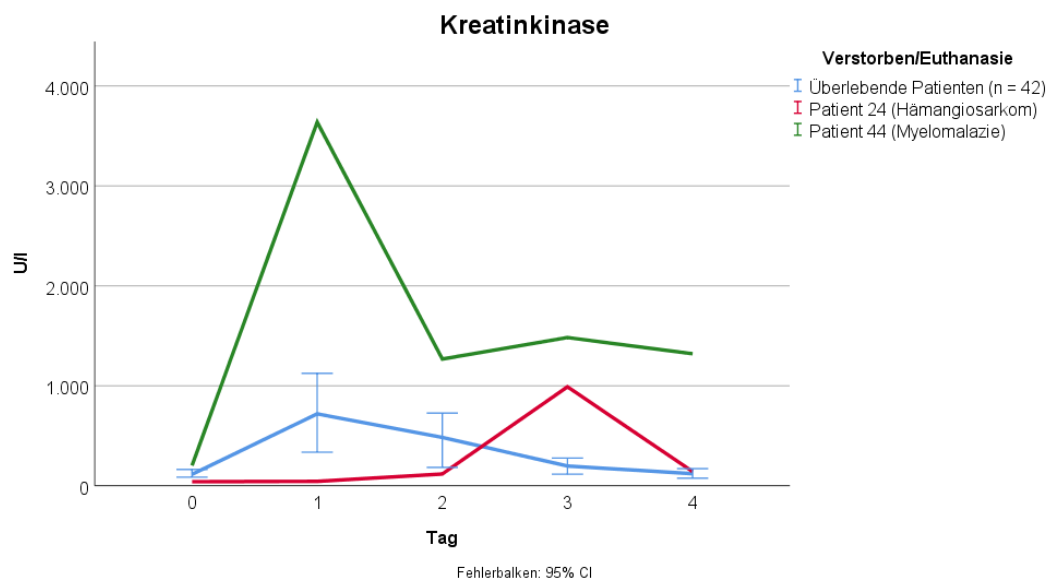


Abbildung 20: Kreatinkinase (CK) -Entwicklung über einen Zeitraum von fünf Tagen nach Operation der euthanasierten Patienten 44 (Myelomalazie) und 24 (Hämangiosarkom) und Vergleich zur restlichen Population im Durchschnitt; Einheit = U/l.

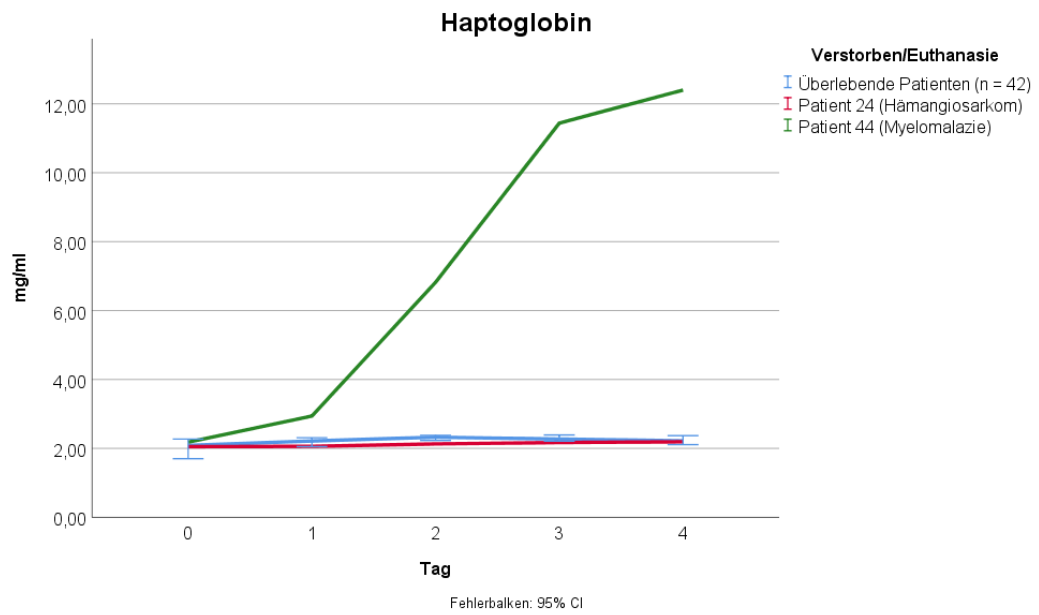


Abbildung 21: Haptoglobin (Hp)-Entwicklung über einen Zeitraum von fünf Tagen nach Operation der euthanasierten Patienten 44 (Myelomalazie) und 24 (Hämangiosarkom) und Vergleich zur restlichen Population im Durchschnitt. Einheit = mg/ml

5 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden Blutparameter (CrP, Hp, IL-6, TNF- α , Laktat, CK) von Hunden mit chirurgischen Erkrankungen vor und nach der Operation gemessen und miteinander verglichen. Anhand der Ergebnisse sollte absehbar sein, ob und in welchem Ausmaß diese Parameter Auskunft geben können über:

1. die Schwere der Erkrankung,
2. die postoperative Veränderung dieser Parameter,
3. die Prognose während des Verlaufs der Erkrankung,
4. eventuell entstehende Komplikationen im Heilungsverlauf.

Die vorliegende Studie stellt leider nur einen geringen Auszug aus dem Patientenaufkommen der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München im Zeitraum von Februar 2015 bis August 2017 dar, da einige Patienten nicht über den Verlauf von vier Tagen beobachtet werden konnten. Diese Patienten mussten aufgrund der fehlenden Tage aus der Studie ausgeschlossen werden. Dieser Sachverhalt wird durch den Unterschied der Patientenzahlen, bei denen Proben von Tag 0 vorhanden waren ($n = 268$; 100%) zu den Patientenzahlen mit Proben an Tag 0 und 1 postoperativ ($n = 66$; 61,94 %) deutlich. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit Proben an Tag 0, 1, 2, 3, und 4 ($n = 24$; 8,96 %) wurde die statistische Auswertung der AUC, der Zeit zum Erreichen des Maximalwertes und des Maximalwertes auf die Patienten mit Proben an Tag 0, 1, 2 und 3 ($n = 44$; 16,42 %) beschränkt. Es gab keine Patienten, von denen wie ursprünglich geplant eine Probe an Tag 10 vorhanden war.

Aufgrund der geringen Probenanzahl und daraus resultierenden teilweise geringen Gruppengröße wurde eine deskriptive Beschreibung der einzelnen Erkrankungsgruppen vorgenommen.

Alle gemessenen Werte der 44 Patienten des CrP, Hp, IL-6 und Laktats befanden sich an Tag 0 oberhalb der definierten Referenzbereiche. Die Senkung dieser Parameter durch eine Operation beweist die Indikation einer chirurgischen Therapie. Dennoch lässt sich das Ergebnis wegen der großen Standardabweichung nicht auf einzelne Erkrankungen projizieren. Die große Varianz der einzelnen Erkrankungen, sollte daher kritisch hinterfragt werden und erfordert Folgestudien.

Vor allem die CrP-Werte zeigen in unserer Studie, wie auch schon in vorherigen Studien (MARTINEZ-SUBIELA et al., 2002; TECLES et al., 2005) die Schwere einer Erkrankung auf. Die Werte der Patienten mit einem elektiven Eingriff (Gruppe C und E) und Diskopathien (Gruppe D) befanden sich in unserer Studie im Gegensatz zu den restlichen Erkrankungsgruppen im Referenzbereich. Den höchsten initialen CrP-Wert zeigten Patienten mit akuten Abdomen, was darauf schließen lässt, dass dieses Erkrankungsbild einen sehr starken Entzündungsreiz auslöst. In unserem Fall stellt dies den höchsten Schweregrad einer zu operierenden Erkrankung dar.

Zudem hatten Patienten, die ein vorangegangenes Trauma erlitten haben, signifikant höhere CrP-Werte als Patienten mit atraumatischen Erkrankungen.

In unserer Studie wurde kein Zusammenhang zwischen dem initialen CrP und dem Outcome gefunden, was auch in vorherigen Studien beschrieben wurde (GALEZOWSKI et al., 2010; JITPEAN, PETTERSSON et al., 2014). Es wurde auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen CrP und postoperativ entstandenen Komplikationen gefunden. Dies kann daran liegen, dass unsere Untersuchung bis maximal 4 Tage und nicht wie in den Studien von FUJII et al. (2011) und DABROWSKI et al. (2009) bis 7 Tage postoperativ reichte. FUJII et al. (2011) und DABROWSKI et al. (2009) konnten anhand von erhöhten CrP-Werten an Tag 7 Komplikationen aufzeigen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit fällt CRP nach dem traumatischen/entzündlichen Insult schnell wieder ab und kann bei Beginn einer Komplikation wieder schnell unerwartet ansteigen (DABROWSKI et al., 2009). Es ist deshalb sinnvoll, bei kritisch kranken Patienten den CrP-Wert unabhängig von dem präoperativ gemessenen Wert mehrere Tage nach der Operation weiter zu beobachten, da sich der Erfolg der zu behandelnden Erkrankung aber auch die Entstehung von Komplikationen darin abzeichnen.

In der Studie von DABROWSKI et al. (2009) war Hp bei Patienten die postoperative Wundheilungsstörungen aufwiesen innerhalb von 17 Tagen immer erhöht und fiel nie signifikant ab. Diesen Sachverhalt konnten wir nur bedingt nachweisen, da sich unser Beobachtungszeitraum auf vier Tage postoperativ

beschränkte und Hp bei allen Patienten signifikant bis zu Tag 4 anstieg, unabhängig von Komplikationen.

Da es sich bei Hp um ein Minor-APP handelt und es erst recht spät im Vergleich zu anderen APPs reagiert, konnten wir keinen Zusammenhang mit postoperativ entstandenen Komplikationen und dem Hp-Anstieg innerhalb von vier Tagen darstellen. Zusätzlich ist in der Studie von DABROWSKI et al. (2009) bei Hunden mit Komplikationen von Beginn an ein erhöhter Hp-Wert auffällig, was auch auf andere Grunderkrankungen, die Wundkomplikationen bedingen können, zurückzuführen sein könnte. Im Gegensatz dazu stieg Hp in der komplikationslosen Gruppe bis zu Tag 4 an und fiel anschließend bis zu Tag 17, sogar unter den Anfangswert, ab. Unsere Studie zeigt ebenso, wie die vorher genannte, dass Hunde mit einem bei Vorstellung höheren gemessenen Hp-Wert zu Majorkomplikationen neigen, welche essentiell sind für den Verlauf der Krankheit und diese Tiere somit einer engmaschigeren Überwachung bedürfen. Das hat den Vorteil, dass man schon bei der Vorstellung des Patienten das Risiko einer Komplikation abschätzen kann. Die Ursache für den initial höheren Hp-Wert bei Hunden mit Majorkomplikationen kann jedoch nicht endgültig geklärt werden. Zum Beispiel kann Hp durch die Behandlung mit Prednisolon ansteigen (TECLES et al., 2005). Es besteht auch die Möglichkeit, dass immunsupprimierende Erkrankungen eine Prädisposition für die Entstehung von Komplikationen darstellen. Um diesen Sachverhalt zu klären, sollten weiterführende Studien durchgeführt werden.

Ein Patient der zehn Tage nach einem Bandscheibenvorfall aufgrund einer Myelomalazie euthanasiert wurde zeigte postoperativ einen massiven Anstieg von Hp über 12 mg/ml (Referenzbereich < 2,12 mg/ml). Es handelt sich bei Hp zwar um ein Minor-APP, was einen späteren Anstieg im Vergleich zu den restlichen Entzündungsparametern erwarten lässt, jedoch liegt der Anstieg des Patienten weit außerhalb der restlichen gemessenen Werte und des Streubereiches ab Tag 1. Da sich der Zustand des Patienten postoperativ im Verlauf der ersten Tage besserte, korreliert dieses Ergebnis nicht mit der klinischen Situation und bisherigen Studien (DABROWSKI et al., 2007; DABROWSKI et al., 2009). Ein Messfehler lässt sich ausschließen, da sich die Werte über einen Verlauf von drei Tagen jeweils erhöht darstellten und es sich um keine Einzelmessung handelte.

Bei dem zweiten Patienten (Hämangiosarkom), der aufgrund einer klinischen Verschlechterung postoperativ euthanasiert wurde, sind die Hp-Werte jeweils im Streubereich der restlichen Studienpopulation und geben so auch keinen Aufschluss über die Ursache der abweichenden Messung des ersten euthanasierten Patienten. Es sind weitere Untersuchungen nötig, um den Zusammenhang von Hp und dem weiteren Krankheitsprozess kritisch kranker Patienten zu evaluieren.

Die Messung von Hp im klinischen Alltag ist wichtig, um Patienten, die in Folge einer Operation eine erneute Operation, aufgrund von Majorkomplikationen, benötigen, frühzeitig zu erkennen. Damit kann man im klinischen Alltag den Tod durch Übersehen der Komplikationen verhindern, erneute Kosten für die Besitzer einsparen und das Personal gezielter einsetzen. Es sind genauere weiterführende Studien nötig, um einen Cut-off-Wert zu bestimmen.

Die IL-6-Werte bei Patienten mit einem akuten Abdomen waren an Tag 0 deutlich erhöht, im Gegensatz zu den restlichen Erkrankungsgruppen. Diese hohen Werte sind, ebenso wie bei CrP, durch den starken Entzündungsreiz und Gewebeschaden nachvollziehbar und spiegeln durch den postoperativen Abfall deutlich die Indikation einer chirurgischen Therapie wieder. Unsere Studienergebnisse decken sich mit RAU et al. (2007), der bereits zeigte, dass hohe IL-6 Werte bei der Vorstellung der Hunde signifikant mit der Schwere der Erkrankung einhergehen. Zu beachten ist dabei jedoch, dass sich der mediane IL-6-Wert an Tag 0 mit 164 IU/l im Bereich gesunder Kontrollgruppen (235 ± 135 IU/l) anderer Studien (GOMMEREN et al., 2018) befindet. Von daher ist eine Aussage über eine bestehende Erkrankung durch die Messung des IL-6-Wertes mittels eines Bioassays nicht möglich.

Aufgrund des Entzündungsreizes der Operation sind erhöhte IL-6-Werte am Tag nach der Operation zu erwarten, was die vorliegende Studie bestätigt. In der Studie von HOGENESCH et al. (1995) wurde bei Hunden mit Polyarteritis mittels eines Bioassays teilweise gar kein IL-6 nachgewiesen. Im Gegensatz dazu konnten LIMA et al. (2007) anhand der IL-6 Messung mittels einer ELISA eine aktive Leishmanieninfektion aufzeigen. Diese unterschiedlichen Aussagen spiegeln die Wichtigkeit der Messmethode in der Praxis wieder und stellen die Bedeutung der aktuellen Messmethoden in Frage. In der Praxis wird aufgrund der

einfacheren Anwendung und des geringeren Preises auf einen ELISA zurückgegriffen. Mittels eines Bioassays konnten GOMMEREN et al. (2018) bei Hunden mit SIRS keine signifikante Prognose anhand des IL-6 über das Überleben der Patienten abgeben. Die vorliegende Studie konnte ebenfalls keine Aussage über Komplikationen und die Prognose einer Erkrankung treffen.

In unserer Studie lag der TNF- α -Wert bei 198 (99,00 %) von 200 Proben unterhalb der unteren Nachweisgrenze von 6 pg/ml. In der Studie von MCCANN et al. (2007) wurde bei keinem Tier mit idiopathischer entzündlicher Darmerkrankung (IBD) TNF- α nachgewiesen. Diese Studienergebnisse decken sich mit unseren, da TNF- α bei uns nur in vereinzelt Proben messbar und nachweisbar war.

TNF- α wird in der Initialphase einer starken inflammatorischen Reaktion freigesetzt. Je höher der Spiegel steigt, desto mehr negative Effekte hat es auf den Organismus und sogenannte lösliche TNF-Rezeptoren werden freigesetzt, die dieses Zytokin wieder neutralisieren (ROTH et al., 1998; TÖLLNER et al., 2000). Ein Ausfall dieses Schutzmechanismus zeigt sich in einer messbaren Erhöhung des biologisch aktiven TNF- α und als ein schlechtes Zeichen für den Patienten (TRACEY et al., 1989; WAKEFIELD et al., 1991). Die Messmethode spielt im Vergleich zu den bekannten Studien ebenfalls eine Rolle, da sich in unserer Studie auf die biologisch aktive Form des TNF- α bezogen wird, die mittels eines Bioassays gemessen wird und daher zu unterschiedlichen Aussagen führen kann.

Bei zwei unserer Proben (einmal an Tag 0 und 2) von zwei unterschiedlichen Tieren (6 und 8) war TNF- α messbar (56 und 47 pg/ml). Beide Tiere hatten eine Femurfraktur, die durch eine Osteosynthese versorgt wurde, jedoch keine postoperativen Komplikationen aufwiesen. Die TNF- α Erhöhung bei Tier 6 an Tag 0 kann im Zusammenhang mit dem vorangegangenen Trauma liegen, da dieses eine akute entzündliche Reaktion hervorrufen kann (LORD et al., 2014). Das würde sich jedoch mit Tier 8 widersprechen, welches ebenfalls ein vorangegangenes Trauma erlitt. Die TNF- α Messung bei Tier 8 konnte in keinerlei Zusammenhang mit der Operation oder dem vorangegangenen Trauma gebracht werden.

In der Studie von RUAUX et al. (1999) wurde bei einigen Hunden mit akuter Pankreatitis biologisch aktives TNF- α nachgewiesen. Es stellte sich heraus, dass

diese Hunde den höchsten Schweregrad einer Pankreatitis entwickelten, der mit einer Mortalität von 100% einhergeht. Die Tiere, die in unserer Studie aufgrund der Verschlechterung des Allgemeinbefindens euthanasiert wurden, zeigten zu allen Messzeitpunkten keine messbaren TNF- α -Werte. Das kann daran liegen, dass unsere Messzeitpunkte bei Tag 3 bzw. 4 postoperativ endeten, hingegen die Tiere an Tag 6 und 10 postoperativ euthanasiert wurden. Es sind weiterführende Studien zu Zeitpunkten nahe der Euthanasie nötig, um eine spezifischere Aussage machen zu können.

Es ist widersprüchlich, wieso in unserer Studie zwei Patienten an zwei unterschiedlichen Tagen messbare biologisch aktive TNF- α -Werte ohne sichtbare Konsequenz hatten und bedarf weiterführender Studien. Ein Messfehler als Ursache ist aufgrund der unterschiedlichen Verdünnungsreihen des Bioassays unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen.

Es zeigt sich jedoch keine Signifikanz in Bezug auf das Versterben und dem initial gemessenen Laktat bei Vorstellung wie es CORTELLINI et al. (2015) beschrieben hat. Bei unseren Patienten zeigte sich im Mittel am Anfang an Tag 0 der höchste Wert, der anschließend abfiel und sich durchschnittlich an Tag 1 unterhalb des Referenzbereiches von 2,5 mmol/l befand. Eine Aussage über mögliche Komplikationen oder einen Zusammenhang mit der Mortalität nach einer Operation konnte daher nicht getroffen werden.

Die CK-Werte der Patienten mit Frakturen lagen an Tag 0 oberhalb des oberen Referenzbereiches von 348 U/l. Dieses Ergebnis lässt sich durch die vorangegangene Gewalteinwirkung und den damit einhergehenden Entzündungsprozess erklären, der durch eine Traumaeinwirkung auf das Gewebe entsteht (LORD et al., 2014). Entgegen der Erwartung lässt sich dies nur bei der CK und dem CrP nachweisen. Da es bei einem Trauma unter anderem zu einer Hypoxie und Zytokinausschüttung im Gewebe kommt, wäre ebenfalls ein Anstieg von Laktat, IL-6 und TNF- α zu erwarten gewesen. Die Höhe und das Ausmaß des vorberichtlichen Traumas ist in der Studie nicht erfasst und daher nicht bewertet worden. Es wären weitere Differenzierungen nötig, um das Verhalten der Parameter bei einem Trauma zu studieren.

Aufgrund einer Erhöhung der Sauerstoffradikale im Gewebe bei erkrankten Patienten kann die CK negativ beeinflusst werden (GENET et al., 2000). Eine Erhöhung der CK wurde bereits bei hoher körperlicher Belastung, Erkrankungen der Muskulatur, Muskelverletzungen, postoperativ und bei akuter Entzündung beobachtet (KITAGAWA et al., 1991; CARRETÓN et al., 2013; ZAPRYANOVA et al., 2013; TAURO et al., 2015; LUCAS et al., 2015; ROHNER et al., 2015). Da die CK eine wichtige Rolle im Energiehaushalt von Zellen darstellt, ist eine Veränderung ihrer Aktivität immer in Bezug auf die Erkrankung und die Begleitumstände des Patienten zu betrachten. Die CK hat eine relativ geringe Sensitivität und hohe Spezifität in der Diagnostik von Muskelerkrankungen (AKTAS et al., 1993). Der Anstieg am Tag 1 nach einer Operation ist in der vorliegenden Studie aufgrund des Muskeltraumas während der Operation deutlich sichtbar. Da die Halbwertszeit der CK nur wenige Stunden beträgt (ZAPRYANOVA et al., 2013) korreliert der Peak am Tag 1 nach der Operation mit anschließendem raschen Abfall mit bisherigen Studien (AUSTIN et al., 2003; NEVILL et al., 2010).

Besonders die hohen CK-Werte eines euthanasierten Patienten, mit einer vermeidlichen Myelomalazie, fielen auf. Dieser Patient hat von Tag 1 an sehr hohe CK-Werte im Vergleich zur restlichen Studienpopulation. Diese hohen CK-Werte können aber auf eine sekundäre Myopathie infolge einer metabolischen Erkrankung hindeuten, wie bei sich verschlechternden Patienten in der Studie von NEUMANN (2005).

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Studie war die Auswahl der Patienten. Sie wurde ohne größere Einschränkungen der Vor- oder Begleiterkrankung, der vorangegangenen Therapie, Medikation oder Länge des stationären Aufenthaltes des Patienten getroffen und sollte in Folgestudien weiter begrenzt werden, um eine genauere Aussage der Parameter treffen zu können. Die Medikation könnte eine Rolle in Bezug auf die APPs spielen. Das APP CrP wird z. B. nicht durch antiinflammatorische Medikamente wie Glucocorticoide und NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) beeinflusst (CALDIN et al., 2009; KJELGAARD-HANSEN et al., 2013). Jedoch muss der Einfluss von Medikamenten auf andere APPs und die APR noch weiter untersucht werden.

Der Anfang jeder Wundheilung ist immer mit einer Entzündung verbunden (MACGAVIN u. ZACHARY, 2011). Durch diesen normalen Vorgang lässt sich keine konkrete Unterscheidung zwischen einer physiologischen Wundheilung und einer pathologischen nur anhand der Parameter und des Erscheinungsbildes treffen. Es sollte in einem für jede Erkrankung geltenden Schema festgelegt werden und in Folgestudien über einen definierten Zeitraum unter gleichen Standards betrachtet werden, ob sich die APPs bei einer Abweichung entsprechend anders verhalten. Der Verlauf der Wundheilung ist als wesentlich zur Beurteilung der Prognose zu betrachten (FÖRSTER, 1985; HANSIS, 1998; KNAPP, 1999). Die tägliche Kontrolle und Versorgung der Wunde durch eine fachkundige Person ist bis Tag 4 bisher immer noch das bewährteste Mittel der Wahl zur Beurteilung einer möglichen auftretenden Komplikation (KNAPP, 2003). Bei einer progressiven Besserung der Wunde ist voraussichtlich keine mögliche Infektion/Entzündung/Komplikation zu erwarten.

Für die Betrachtung von Hp sollten zukünftige Studienauswertungen bis mindestens sechs Tage und mehr postoperativ einplanen, da sich aufgrund der langen Halbwertszeit von 5,4 Tagen (LANGLOIS u. DELANGHE, 1996) die Unterschiede in Bezug auf die Komplikation erst nach dieser Zeit feststellen lassen. In unserer Studie gab es keine Probe an der geplanten Kontrolle an Tag 10.

Alle Proben wurden unter Verwendung von standardisierten Blutentnahmeröhrchen entnommen und aufbereitet. Der Zustand des Patienten der entnommenen Blutprobe (Ikterus, Hämolyse, Lipämie) kann dennoch die Messung der Parameter beeinflussen. Unsere Proben wurden durch die Zentrifugation und das Entfernen des Kryopräzipitats soweit bereinigt, dass nur in vereinzelter Proben eine Hämolyse und Lipämie sichtbar war, was die Messung laut einer Studie von GLICK et al. (1986) nicht beeinflusst. Die Messung des Laktats sollte mit geeigneten Stabilisatoren wie Fluorid-Heparin zeitnah durchgeführt werden, da die Erythrozyten aufgrund der entstehenden Hypoxie in der Probe schnell auf die Glucose zur Energiegewinnung zurückgreifen und vermehrt Laktat produzieren und dieses messbar wird. Der Laktatwert kann sich dann innerhalb von einer Stunde verdoppeln, ohne aber in Zusammenhang mit der zu untersuchenden Erkrankung zu stehen.

Die angewandte Messmethode hat einen gewissen, jedoch standardisierten Einfluss auf das Ergebnis. Der Vorteil von Bioassays gegenüber eines ELISAs ist die Messung des biologisch aktiven Materials im Serum mit einer hohen Sensitivität, sowie den geringeren Kosten. Allerdings ist der zeitliche Aufwand um ein Vielfaches größer und es herrscht eine starke Abhängigkeit von den verwendeten Zellen in den Bioassays. Diese Art der Messung schränkt den Vergleich mit anderen Studien ein.

Letztendlich lässt sich sagen, dass man mit Hilfe der hier untersuchten Parameter (CrP, Hp, IL-6, TNF- α , Laktat, CK) keine Aussage über mögliche Komplikationen nach einer Operation im Verlauf von fünf Tagen bei Hunden chirurgischer Erkrankungen treffen kann. Die Schwere einer Erkrankung ist teilweise aufgrund eines vorangegangenen Traumas durch erhöhte CrP- und CK-Werte nachvollziehbar. Wie bereits bekannt ist es wichtig, den Verlauf des CrP und auch die Klinik zu evaluieren, um eine Aussage über die Prognose machen zu können. Der Hp-Wert am Tag der Vorstellung kann einen Hinweis auf mögliche Komplikationen geben und sollte daher beachtet und weiter untersucht werden.

Die Messung des TNF- α und IL-6 ist aufgrund des hohen Zeit- und Kostenaufwands des Bioassays und der hier dargestellten geringen Aussagekraft noch nicht sinnvoll in den klinischen Alltag zu integrieren. Wegen der Studienergebnisse erscheint eine weitere Untersuchung von TNF- α wenig vielversprechend.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden die Akut-Phase-Proteine (APPs), C-reaktives Protein (CrP), Haptoglobin (Hp), Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), das Enzym Kreatinkinase (CK) und das Stoffwechselprodukt Laktat bei Hunden untersucht, die vier Tage nach einer Operation stationär betreut wurden. Diese Blutparameter wurden am Tag der Vorstellung und an den folgenden postoperativen Tagen 1 bis 4 im Plasma der Hunde bestimmt und anschließend miteinander verglichen. Ziel der Studie war es eine Aussage über die Schwere der Erkrankung, die postoperative Veränderung der Parameter, die Prognose während des Verlaufs der Erkrankung und eine Vorhersage über eventuell entstehende Komplikationen im Heilungsverlauf treffen zu können.

Innerhalb eines Zeitraums von 2,5 Jahren konnten 44 Hunde an der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München in die Studie eingeschlossen werden.

Es konnte mit keinem der untersuchten Parameter der Verlauf einer Erkrankung oder deren Prognose nachvollzogen werden. Ebenso konnte mit keinem Parameter eine Aussage über mögliche postoperative Komplikationen getroffen werden. Einzig ein höherer Hp-Wert an Tag 0 konnte, im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen und mit Minorkomplikaionen, einen Hinweis auf eine Majorkomplikaion (mit einer erneuten Operation) geben.

Das Minor-APP Hp stieg insgesamt unabhängig von der Gruppeneinteilung wie zu erwarten postoperativ bis zu Tag 4 an. Die APPs, CrP und IL-6, sowie das Enzym CK stiegen von Tag 0 zu 1 an und zeigten einen postoperativen Abfall. Die Schwere einer Erkrankung konnte mittels eines hohen CrP-Wertes bei Vorstellung des Patienten zur Operation nachvollzogen werden. Ebenso hatten Patienten mit einem vorangegangenen Trauma hohe CrP- und CK-Werte, was auf die Schwere einer Erkrankung Rückschlüsse ziehen lässt. Je höher der IL-6-Wert an Tag 0 ist, desto schwerer scheint, wie schon bekannt, die Erkrankung des Patienten zu sein. Die Medianwerte aller operierten und erkrankten Patienten befinden sich jedoch innerhalb des Referenzbereiches gesunder Patienten und machen eine Unterscheidung nicht möglich. Eine Differenzierung zwischen einzelnen Gruppen und Tieren ist jedoch in Betracht zu ziehen.

Aufgrund der zeitaufwendigen Technik der Messung von IL-6 und TNF- α mittels eines Bioassays und nicht messbaren Ergebnissen von TNF- α ist es zum aktuellen

Zeitpunkt nicht sinnvoll diese Parameter in den klinischen Alltag zu integrieren. Eine bessere bekannte Variante ist die Messung von CrP vor einer Operation und über den Verlauf der Rekonvaleszenz des Patienten, da dieses APP sehr gute Rückschlüsse auf die Schwere einer Erkrankung gibt. Um eine Aussage über mögliche postoperative Komplikationen geben zu können, sollte sich weiterhin auf die Beurteilung des Patienten durch fachmedizinisch geschultes Personal verlassen werden.

7 SUMMARY

In this study, the acute phase proteins (APPs) C-reactive protein (CrP), haptoglobin (Hp), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), the enzyme creatine kinase (CK) and the metabolic product lactate were investigated in dogs hospitalized four days after surgery. These blood parameters were determined on the day of presentation and on the following postoperative days 1 to 4 in the plasma of the dogs and subsequently compared with each other. The aim of the study was to make a statement about the severity of the disease, the postoperative change of the parameters, the prognosis during the course of the disease and a prediction about possible complications in the healing process.

Within a period of 2.5 years 44 dogs could be included in the study at the Surgical and Gynaecological Small Animal Clinic of the Ludwig-Maximilian-University in Munich.

None of the investigated parameters were able to reproduce the course of a disease or its prognosis. Likewise, none of the parameters could be used to predict possible postoperative complications. Only a higher Hp value on day 0, compared to patients without complications and with minor complications, could give an indication of a major complication (with a new operation).

The Minor-APP Hp increased as expected postoperatively up to day 4 independently of the group classification. The APPs CrP and IL-6, as well as the enzyme CK, increased from day 0 to day 1 and showed with a subsequent decrease that the influence of surgery on tissue decreased. The severity of the disease was demonstrated by a high CrP value at the presentation of the patient for surgery. Patients with a previous trauma also had high CrP and CK values, which allows conclusions to be drawn about the severity of the disease. As already known, the IL-6 level on day 0 indicates a more severe disease. However, these values are within the reference range of healthy patients and unfortunately do not make a distinction possible.

Due to the time-consuming technique of measuring IL-6 and TNF- α using a bioassay and the non-measurable results of TNF- α , it is currently not useful to integrate these parameters into clinical routine. A better known variant is the measurement of CrP before surgery and over the course of the patient's

convalescence, since this APP gives very good conclusions about the severity of a disease. In order to be able to make a statement about possible postoperative complications, the patient should continue to be assessed by trained medical personnel.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Aarden LA, et al. (1987): Production of hybridoma growth factor by human monocytes 17, 1411–1416. *Eur J Immunol*.

Abernethy TJ, Avery OT (1941): The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C-polysaccharide of pneumococcus, 173–182. *J Exp Med*.

Adeva-Andany M, et al. (2014): Comprehensive review on lactate metabolism in human health 17, 76–100. *Mitochondrion*.

Aduen J, et al. (1994): The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations 272, 1678–1685. *JAMA*.

Aggarwal BB, et al. (1985): Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization 260, 2345–2354. *J Biol Chem*.

Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH (2012): Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily. 25 years later, a golden journey 119, 651–665. *Blood*.

Aggarwal BB, Moffat B, Harkins RN (1984): Human lymphotoxin. Production by a lymphoblastoid cell line, purification, and initial characterization 259, 686–691. *J Biol Chem*.

Agorastos A, et al. (2014): Circadian rhythmicity, variability and correlation of interleukin-6 levels in plasma and cerebrospinal fluid of healthy men 44, 71–82. *Psychoneuroendocrinology*.

Ahmed SA, et al. (1976): The association of increased plasma MB CPK activity and irreversible ischemic myocardial injury in the dog 54, 187–193. *Circulation*.

Ahmed ST, Ivashkiv LB (2000): Inhibition of IL-6 and IL-10 Signaling and Stat Activation by Inflammatory and Stress Pathways 165, 5227–5237. *J Immunol*.

Aktas M, et al. (1993): Creatine kinase in the dog. A review 17, 353–369. *Vet Res Commun*.

- Aktas M, et al.** (1994): Creatine kinase in dog plasma. Preanalytical factors of variation, reference values and diagnostic significance 56, 30–36. *Res Vet Sci*.
- Alayash AI** (2004): Redox biology of blood 6, 941–943. *Antioxid Redox Signal*.
- Alayash AI** (2011): Haptoglobin: old protein with new functions 412, 493–498. *Clin Chim Acta*.
- Allen SE, Holm JL** (2008): Lactate. Physiology and clinical utility 18, 123–132. *J Veter Emer Crit*.
- Allin KH, et al.** (2011): Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study 13, R55. *Breast Cancer Res*.
- Alsemgeest SPM, et al.** (1996): Primary bovine hepatocytes in the study of cytokine induced acute-phase protein secretion in vitro 53, 179–184. *Vet Immunol Immunopathol*.
- Andersen CBF, et al.** (2012): Structure of the haptoglobin-haemoglobin complex 489, 456–459. *Nature*.
- Andersson M, et al.** (1998): Disease-related variations of the glycosylation of haptoglobin in the dog 119, 227–238. *J Comp Pathol*.
- Andus T, et al.** (1988): Regulation of synthesis and secretion of major rat acute-phase proteins by recombinant human interleukin-6 (BSF-2/IL-6) in hepatocyte primary cultures 173, 287–293. *Eur J Biochem*.
- Anido V, et al.** (1974): Diagnostic Efficacy of Myocardial Creatine Phosphokinase Using Polyacrylamide Disk Gel Electrophoresis 61, 599–605. *Am J Clin Pathol*.
- Arredouani MS, et al.** (2005): Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both in vitro and in vivo 114, 263–271. *Immunology*.
- Ash R** (1933): Nonspecific Precipitins for Pneumococcic Fraction C in Acute Infections, 89–97. *The Journal of Infectious Diseases*.
- Asleh R, Levy AP** (2005): In vivo and in vitro studies establishing haptoglobin as a major susceptibility gene for diabetic vascular disease 1, 19–28. *Vasc Health Risk Manag*.

- Ateca LB, Dombrowski SC, Silverstein DC** (2015): Survival analysis of critically ill dogs with hypotension with or without hyperlactatemia: 67 cases (2006-2011) 246, 100–104. *J Am Vet Med Assoc*.
- Aucan C, et al.** (2002): Haptoglobin genotypes are not associated with resistance to severe malaria in The Gambia 96, 327–328. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.
- Austin B, et al.** (2003): Laparoscopic ovariohysterectomy in nine dogs 39, 391–396. *J Am Anim Hosp Assoc*.
- Awadallah SM, Atoum MF** (2004): Haptoglobin polymorphism in breast cancer patients from Jordan 341, 17–21. *Clin Chim Acta*.
- Bachwich PR, et al.** (1986): Tumor necrosis factor stimulates interleukin-1 and prostaglandin E2 production in resting macrophages 136, 94–101. *Biochem Biophys Res Commun*.
- Backer D de** (2003): Lactic acidosis 29, 699–702. *Intensive Care Med*.
- Bacquer D de, et al.** (2001): Haptoglobin polymorphism as a risk factor for coronary heart disease mortality 157, 161–166. *Atherosclerosis*.
- Baker JS, McCormick MC, Robergs RA** (2010): Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise 2010, 905612. *J Nutr Metab*.
- Bakker J, et al.** (1996): Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock 171, 221–226. *Am J Surg*.
- Ballou SP, Lozanski G** (1992): Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein 4, 361–368. *Cytokine*.
- Banks WA, Kastin AJ, Gutierrez EG** (1994): Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier 179, 53–56. *Neurosci Lett*.
- Barna BP, James K, Deodhar SD** (1987): Activation of human monocyte tumoricidal activity by C-reactive protein 47, 3959–3963. *Cancer Res*.
- Baseler MW, Burrell R** (1983): Purification of haptoglobin and its effects on lymphocyte and alveolar macrophage responses 7, 387–400. *Inflammation*.
- Bauer J, et al.** (1989): Regulation of interleukin-6 receptor expression in human monocytes and hepatocytes 249, 27–30. *FEBS Lett*.

- Baumann H, Gauldie J** (1994): The acute phase response 15, 74–80. *Immunol Today*.
- Beer KAS, Syring RS, Drobatz KJ** (2013): Evaluation of plasma lactate concentration and base excess at the time of hospital admission as predictors of gastric necrosis and outcome and correlation between those variables in dogs with gastric dilatation-volvulus: 78 cases (2004-2009) 242, 54–58. *J Am Vet Med Assoc*.
- Bennett IL, Beeson PB** (1953): Studies on the pathogenesis of fever. II. Characterization of fever-producing substances from polymorphonuclear leukocytes and from the fluid of sterile exudates 98, 493–508. *J Exp Med*.
- Bessman SP, Carpenter CL** (1985): The creatine-creatine phosphate energy shuttle 54, 831–862. *Annu Rev Biochem*.
- Beutler BA, Milsark IW, Cerami A** (1985): Cachectin/tumor necrosis factor. Production, distribution, and metabolic fate in vivo 135, 3972–3977. *J Immunol*.
- Bienze U, et al.** (2005): Limited influence of haptoglobin genotypes on severe malaria in Ghanaian children 10, 668–671. *Trop Med Int Health*.
- Braig D, et al.** (2017): Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites 8, 14188. *Nat Commun*.
- Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM** (2007): Creatine kinase monitoring in sport medicine 81-82, 209–230. *Br Med Bull*.
- Brandstätter E** (1999): Konfidenzintervalle als Alternative zu Signifikanztests 4, 1–17. *Methods of Psychological Research*.
- Broudy VC, et al.** (1986): Tumor necrosis factor type alpha stimulates human endothelial cells to produce granulocyte/macrophage colony-stimulating factor 83, 7467–7471. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Brownlow K, Elevitch FR** (1974): Serum creatine phosphokinase isoenzyme (CPK2) in myositis. A report of six cases 230, 1141–1144. *JAMA*.
- Burger A, Richterich R, Aebi H** (1964): Die Heterogenität der Kreatin-Kinase 339, 305–314. *Biochem Z*.

- Burmester T, Hankeln T** (2014): Function and evolution of vertebrate globins 211, 501–514. *Acta Physiol (Oxf)*.
- Cairns JA, Klassen GA** (1977): The effect of propranolol on canine myocardial CPK distribution space and rate of disappearance 56, 284–288. *Circulation*.
- Caldin M, et al.** (2009): Serum acute phase protein concentrations in dogs with hyperadrenocorticism with and without concurrent inflammatory conditions 38, 63–68. *Vet Clin Pathol*.
- Carretón E, et al.** (2013): Utility of cardiac biomarkers during aduicide treatment of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs 197, 244–250. *Vet Parasitol*.
- Carswell EA, et al.** (1975): An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors 72, 3666–3670. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Carter K, Worwood M** (2007): Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases 29, 92–110. *Int J Lab Hematol*.
- Casella S, et al.** (2013): Acute phase proteins response in hunting dogs 25, 577–580. *J Vet Diagn Invest*.
- Caspi D, et al.** (1984): Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog 53, 307–313. *Immunology*.
- Ceron JJ, Eckersall PD, Martynetz-Subiela S** (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives 34, 85–99. *Vet Clin Pathol*.
- Chase D, et al.** (2012): Acute phase protein levels in dogs with mast cell tumours and sarcomas 170, 648. *Vet Rec*.
- Chiellini C, et al.** (2002): Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNFalpha 190, 251–258. *J Cell Physiol*.
- Chiellini C, et al.** (2004): Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans 89, 2678–2683. *J Clin Endocrinol Metab*.
- Chrusch C, et al.** (2002): Blood pH level modulates organ metabolism of lactate in septic shock in dogs 17, 188–202. *Journal of Critical Care*.

- Cid MC, et al.** (1993): Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis 91, 977–985. *J Clin Invest.*
- Clarkson PM, et al.** (2006): Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage 38, 623–627. *Med Sci Sports Exerc.*
- Coley WB** (1891): Contribution to the Knowledge of Sarcoma 14, 199–220. *Ann Surg.*
- Content J, et al.** (1982): Secretory proteins induced in human fibroblasts under conditions used for the production of interferon beta 79, 2768–2772. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
- Cori CF, Cori GT** (1929): Glycogen formation in the liver from d- and l-lactic acid., 389–403. *J Biol Chem.*
- Cortellini S, Seth M, Kellett-Gregory LM** (2015): Plasma lactate concentrations in septic peritonitis: A retrospective study of 83 dogs (2007-2012) 25, 388–395. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).*
- Cox SE, et al.** (2007): Haplotype association between haptoglobin (Hp2) and Hp promoter SNP (A-61C) may explain previous controversy of haptoglobin and malaria protection 2, e362. *PLoS ONE.*
- Crawford K, et al.** (2013): Serum haptoglobin concentrations in dogs with liver disease 173, 579. *Vet Rec.*
- Cray C, Zaias J, Altman NH** (2009): Acute phase response in animals: a review 59, 517–526. *Comp Med.*
- Czopowicz M, et al.** (2017): Agreement between commercial assays for haptoglobin and serum amyloid A in goats 59, 65. *Acta Vet Scand.*
- Dabrowski R, et al.** (2009): Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications 72, 471–476. *Theriogenology.*
- Dabrowski R, Wawron W, Kostro K** (2007): Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra 67, 321–327. *Theriogenology.*

- Dąbrowski R, et al.** (2015): Serum IL-6 and IL-10 concentrations in bitches with pyometra undergoing ovariohysterectomy 57, 61. *Acta Vet Scand.*
- Dawson DM, Eppenberger HM, Kaplan NO** (1965): Creatine kinase. Evidence for a dimeric structure 21, 346–353. *Biochem Biophys Res Commun.*
- De Palma C, et al.** (2006): Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor alpha through neutral sphingomyelinase 2, sphingosine kinase 1, and sphingosine 1 phosphate receptors. A novel pathway relevant to the pathophysiology of endothelium 26, 99–105. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*
- Delanghe J, et al.** (1997): Haptoglobin polymorphism, a genetic risk factor in coronary artery bypass surgery 132, 215–219. *Atherosclerosis.*
- Dinarello CA, et al.** (1986): Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1 163, 1433–1450. *J Exp Med.*
- Dinarello CA** (1994): The interleukin-1 family: 10 years of discovery 8, 1314–1325. *FASEB J.*
- Dinarello CA** (2007): Historical insights into cytokines 37 Suppl 1, S34–45. *Eur J Immunol.*
- Dong Q, Wright JR** (1996): Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages 156, 4815–4820. *J Immunol.*
- Eck MJ, Sprang SR** (1989): The structure of tumor necrosis factor-alpha at 2.6 Å resolution. Implications for receptor binding 264, 17595–17605. *J Biol Chem.*
- Eckersall PD** (2000): Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. 151, 577–584. *Revue De Médecine Vétérinaire.*
- Eckersall PD, Bell R** (2010): Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine 185, 23–27. *Vet J.*
- Eder M, et al.** (1999): Crystal structure of brain-type creatine kinase at 1.41 Å resolution 8, 2258–2269. *Protein Sci.*
- Edwards RR, et al.** (2008): Association of catastrophizing with interleukin-6 responses to acute pain 140, 135–144. *Pain.*
- Eggleton P, Eggleton GP** (1927): The physiological significance of "phosphagen" 63, 155–161. *J Physiol.*

- El-Shazly AE, et al.** (2011): IFN-gamma and TNF-alpha potentiate prostaglandin D2-induced human eosinophil chemotaxis through up-regulation of CRTH2 surface receptor 11, 1864–1870. *Int Immunopharmacol*.
- Emsley J, et al.** (1994): Structure of pentameric human serum amyloid P component 367, 338–345. *Nature*.
- Engelken FJF, et al.** (2003): Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer 29, 368–373. *Eur J Surg Oncol*.
- Evans J, Levesque D, Shelton GD** (2004): Canine inflammatory myopathies. A clinicopathologic review of 200 cases 18, 679–691. *J Vet Intern Med*.
- Fahraeus R** (1929): The Suspension Stability Of The Blood, 241–274. *Physiological Reviews*.
- Fattori E, et al.** (1994): Defective inflammatory response in interleukin 6-deficient mice 180, 1243–1250. *J Exp Med*.
- Fazio F, et al.** (2015): Characterization of acute phase proteins and oxidative stress response to road transportation in the dog 64, 19–24. *Exp Anim*.
- Fiebich BL, et al.** (2001): Mechanisms of prostaglandin E2-induced interleukin-6 release in astrocytes. Possible involvement of EP4-like receptors, p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase C 79, 950–958. *Journal of Neurochemistry*.
- Fiske CH, Subbarow Y** (1927): The nature of the "inorganic phosphate" in voluntary 65, 401–403. *Science*.
- Fiske CH, Subbarow Y** (1929): Phosphorus compounds of muscle and liver 70, 381–382. *Science*.
- Fletcher WM** (1907): Lactic acid in amphibian muscle 35, 247–309. *J Physiol*.
- Förster M** (1985): Lysozym als klinischer Parameter zur Frühdiagnostik postoperativer Wundinfektionen.
- Frangogiannis NG, et al.** (1998): Resident Cardiac Mast Cells Degranulate and Release Preformed TNF- α , Initiating the Cytokine Cascade in Experimental Canine Myocardial Ischemia/Reperfusion 98, 699–710. *Circulation*.

- Frank M, Finsterer J** (2012): Creatine kinase elevation, lactacidemia, and metabolic myopathy in adult patients with diabetes mellitus 18, 387–393. *Endocr Pract.*
- Frei E3, Spriggs D** (1989): Tumor necrosis factor. Still a promising agent 7, 291–294. *J Clin Oncol.*
- Friedrichs WE, et al.** (1995): Expression and Inflammatory Regulation of Haptoglobin Gene in Adipocytes 209, 250–256. *Biochem Biophys Res Commun.*
- Fritz-Wolf K, et al.** (1996): Structure of mitochondrial creatine kinase 381, 341–345. *Nature.*
- Fujii T, et al.** (2011): Relationship between C-reactive protein levels and wound infections in elective colorectal surgery. C-reactive protein as a predictor for incisional SSI 58, 752–755. *Hepatogastroenterology.*
- Gaedcke S** (2012): Untersuchungen zur Analytik und diagnostischen Aussagekraft von Il-6 und TGFB1 beim Hund, Hannover.
- Gahring LC, et al.** (1996): Neuronal expression of tumor necrosis factor alpha in the murine brain 3, 289–303. *Neuroimmunomodulation.*
- Galezowski AM, et al.** (2010): C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome 22, 395–401. *J Vet Diagn Invest.*
- Gånheim C, Alenius S, Persson Waller K** (2007): Acute phase proteins as indicators of calf herd health 173, 645–651. *Vet J.*
- Gauldie J, et al.** (1987): Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells 84, 7251–7255. *Proc Natl Acad Sci U S A.*
- Gebhard F, et al.** (2000): Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? 135, 291–295. *Arch Surg.*
- Genet S, Kale RK, Baquer NZ** (2000): Effects of free radicals on cytosolic creatine kinase activities and protection by antioxidant enzymes and sulfhydryl compounds 210, 23–28. *Mol Cell Biochem.*

- Gery I, Waksman BH** (1972): Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s) 136, 143–155. *J Exp Med*.
- Gladden LB** (2004): Lactate metabolism. A new paradigm for the third millennium 558, 5–30. *J Physiol*.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA** (1986): Graphical comparisons of interferences in clinical chemistry instrumentation 32, 470–475. *Clin Chem*.
- Gómez-Ramos JJ, et al.** (2017): Determination of plasma lactate in the emergency department for the early detection of tissue hypoperfusion in septic patients. *Am J Emerg Med*.
- Gommeren K, et al.** (2018): Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome 28, 9–19. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*.
- Green TI, et al.** (2011): Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003–2007) 21, 36–44. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*.
- Grunau BE, et al.** (2014): Characteristics and thirty-day outcomes of emergency department patients with elevated creatine kinase 21, 631–636. *Acad Emerg Med*.
- Guzy PM** (1977): Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and the diagnosis of myocardial infarction 127, 455–460. *West J Med*.
- Ha YE, et al.** (2011): Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteremia 26, 195–200. *Korean J Intern Med*.
- Hansis M** (1998): Posttraumatische und postoperative Knocheninfektionen - OP-Journal 14: 108–110. Grundlagen, allgemeine und therapeutische Überlegungen, 108–110. *OP-Journal*.
- Hartmann G, et al.** (2000): High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein 12, 246–252. *Cytokine*.

- Haverkate F, et al.** (1997): Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group 349, 462–466. *Lancet*.
- Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA** (2007): A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer 61, 824–833. *J Epidemiol Community Health*.
- Heinrich J, et al.** (1995): Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain 73, 374–379. *Thromb Haemost*.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T** (1990): Interleukin-6 and the acute phase response 265, 621–636. *Biochem J*.
- Helle M, et al.** (1988): Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities 18, 957–959. *Eur J Immunol*.
- Higuchi M, et al.** (1990): Cytolytic mechanisms of activated macrophages. Tumor necrosis factor and L-arginine-dependent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of activated macrophages 144, 1425–1431. *J Immunol*.
- Hirano T, et al.** (1986): Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin 324, 73–76. *Nature*.
- Hirano T, et al.** (1987): Human B-cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production 84, 228–231. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Hirano T, et al.** (1988): Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis 18, 1797–1801. *Eur J Immunol*.
- Hirano T, et al.** (1990): Interleukin 6 and its receptor in the immune response and hematopoiesis 8 Suppl 1, 155-66; discussion 166-7. *Int J Cell Cloning*.
- Hofer J, DeFrancesco TC, Williams LE** (2011): Detection of tumour necrosis factor-alpha in dogs with lymphoma(*) 9, 290–295. *Vet Comp Oncol*.

- Hofer N, et al.** (2012): An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks 102, 25–36. *Neonatology*.
- Hogarth MB, et al.** (1997): Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient 26, 153–158. *Age Ageing*.
- Hogenesch H, et al.** (1995): Interleukin-6 activity in dogs with juvenile polyarteritis syndrome: effect of corticosteroids 77, 107–110. *Clin Immunol Immunopathol*.
- Holdsworth SR, Gan P-Y** (2015): Cytokines. Names and Numbers You Should Care About 10, 2243–2254. *Clin J Am Soc Nephrol*.
- Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C** (2003): Dr William Coley and tumour regression. A place in history or in the future 79, 672–680. *Postgrad Med J*.
- Horii Y, et al.** (1988): Regulation of BSF-2/IL-6 production by human mononuclear cells. Macrophage-dependent synthesis of BSF-2/IL-6 by T cells 141, 1529–1535. *J Immunol*.
- Horiuchi T, et al.** (2010): Transmembrane TNF-alpha. Structure, function and interaction with anti-TNF agents 49, 1215–1228. *Rheumatology (Oxford)*.
- Ishihara K, Hirano T** (2002): IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease 13, 357–368. *Cytokine & Growth Factor Reviews*.
- Jacobs H, Heldt HW, Klingenberg M** (1964): High activity of creatine kinase in mitochondria from muscle and brain and evidence for a separate mitochondrial isoenzyme of creatine kinase 16, 516–521. *Biochem Biophys Res Commun*.
- Janz DR, et al.** (2013): Association between haptoglobin, hemopexin and mortality in adults with sepsis 17, R272. *Crit Care*.
- Jaye DL, Waites KB** (1997): Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics 16, 735-46; quiz 746-7. *Pediatr Infect Dis J*.
- Jeppesen JB, et al.** (2013): Lactate metabolism in chronic liver disease 73, 293–299. *Scand J Clin Lab Invest*.

- Jilka RL, et al.** (1992): Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 257, 88–91. *Science*.
- Jirik FR, et al.** (1989): Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells 142, 144–147. *J Immunol*.
- Jitpean S, et al.** (2014): Increased concentrations of Serum amyloid A in dogs with sepsis caused by pyometra 10, 273. *BMC Vet Res*.
- Jitpean S, et al.** (2014): Serum insulin-like growth factor-I, iron, C-reactive protein, and serum amyloid A for prediction of outcome in dogs with pyometra 82, 43–48. *Theriogenology*.
- Juel C** (1997): Lactate-proton cotransport in skeletal muscle 77, 321–358. *Physiological Reviews*.
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB** (2016): TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies 12, 49–62. *Nat Rev Rheumatol*.
- Kalmovarin N, et al.** (1991): Extrahepatic expression of plasma protein genes during inflammation 15, 369–379. *Inflammation*.
- Kaplan MH, Volanakis JE** (1974): Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin 112, 2135–2147. *J Immunol*.
- Karagiannis MH, et al.** (2006): Lactate Measurement as an Indicator of Perfusion. *Compend Contin Educ Vet* 2006;28:287–300., 287–300. *Compend Contin Educ Vet*.
- Kawano M, et al.** (1988): Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas 332, 83–85. *Nature*.
- Kelker HC, et al.** (1985): Characterization of human tumor necrosis factor produced by peripheral blood monocytes and its separation from lymphotoxin 36, 69–73. *Int J Cancer*.
- Kim J, Hashim IA** (2016): The clinical utility of CK-MB measurement in patients suspected of acute coronary syndrome 456, 89–92. *Clin Chim Acta*.

- Kindmark CO** (1971): Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria 8, 941–948. Clin Exp Immunol.
- Kishimoto T** (2006): Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine 8 Suppl 2, S2. Arthritis Res Ther.
- Kitagawa H, et al.** (1991): Serum creatine kinase activities in dogs with dirofilariasis 53, 569–575. J Vet Med Sci.
- Kjelgaard-Hansen M, et al.** (2013): Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery 42, 342–345. Vet Clin Pathol.
- Kleijn DPV de, et al.** (2002): Acute-phase protein haptoglobin is a cell migration factor involved in arterial restructuring 16, 1123–1125. FASEB J.
- Klein MS, Shell WE, Sobel BE** (1973): Serum creatine phosphokinase (CPK) isoenzymes after intramuscular injections, surgery, and myocardial infarction. Experimental and clinical studies 7, 412–418. Cardiovascular Research.
- A** (2003): Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blutserum bei Hunden mit postoperativen Wundheilungsstörungen.
- Knapp U(H)** (1999): Die Wunde. Pathophysiologie, Behandlung, Komplikationen. 2. Aufl., Stuttgart u.a.
- Koch F, et al.** (1990): Tumor necrosis factor alpha maintains the viability of murine epidermal Langerhans cells in culture, but in contrast to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, without inducing their functional maturation 171, 159–171. J Exp Med.
- Koj A** (1996): Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines 1317, 84–94. Biochim Biophys Acta.
- Kopf M, et al.** (1994): Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice 368, 339–342. Nature.
- Kornegay JN, et al.** (1988): Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs 11, 1056–1064. Muscle Nerve.
- Kørner H, et al.** (2009): Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections 13, 1599–1606. J Gastrointest Surg.

- Kraut JA, Madias NE** (2014): Lactic acidosis 371, 2309–2319. *N Engl J Med*.
- Kriegler M, et al.** (1988): A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein. Ramifications for the complex physiology of TNF 53, 45–53. *Cell*.
- Kristiansen M, et al.** (2001): Identification of the haemoglobin scavenger receptor 409, 198–201. *Nature*.
- Kuby SA, Noda L, Lardy HA** (1954): Adenosinetriphosphate-creatine transphosphorylase. I. Isolation of the crystalline enzyme from rabbit muscle 209, 191–201. *J Biol Chem*.
- Kulp A, Kuehn MJ** (2010): Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles 64, 163–184. *Annu Rev Microbiol*.
- Kushner I** (1978): Control of the acute phase response. Demonstration of C-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit 148, 466–477. *J Exp Med*.
- Kushner I** (1982): The phenomenon of the acute phase response 389, 39–48. *Ann N Y Acad Sci*.
- Lagutchik MS, et al.** (1996): Lactate Kinetics in veterinary Critical Care. A Review 6, 81–95. *J Veter Emer Crit*.
- Lagutchik MS, et al.** (1998): Increased Lactate Concentrations in III and Injured Dogs 8, 117–127. *J Veter Emer Crit*.
- Langlois MR, Delanghe JR** (1996): Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans 42, 1589–1600. *Clin Chem*.
- Leary AG, et al.** (1988): Synergism between interleukin-6 and interleukin-3 in supporting proliferation of human hematopoietic stem cells: comparison with interleukin-1 alpha 71, 1759–1763. *Blood*.
- LeMay DR, et al.** (1990): Plasma profiles of IL-6 and TNF with fever-inducing doses of lipopolysaccharide in dogs 259, 32. *Am J Physiol*.
- Leunis JC** (1974): La creatine phosphokinase et les isoenzymes de la LDH dans les plaquettes de l'homme et du chien 29, 132–134. *Acta Clin Belg*.
- Levy AP, et al.** (2000): Haptoglobin phenotype and vascular complications in patients with diabetes 343, 969–970. *N Engl J Med*.

- Li SP, Liu TY, Goldman ND** (1990): cis-acting elements responsible for interleukin-6 inducible C-reactive protein gene expression 265, 4136–4142. *J Biol Chem*.
- Lima VMF de, Peiro JR, Oliveira VR de** (2007): IL-6 and TNF-alpha production during active canine visceral leishmaniasis 115, 189–193. *Vet Immunol Immunopathol*.
- Lindena J, et al.** (1983): Enzyme activities in blood cells of man and dogs after separation on a discontinuous Percoll gradient 29, 100–108. *Enzyme*.
- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ** (2001): The TNF and TNF receptor superfamilies. Integrating mammalian biology 104, 487–501. *Cell*.
- Löffler, G, Heinrich, PC, Petrides, PE** (Hrsg.) (2007): *Biochemie und Pathobiochemie*. 8. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Lord JM, et al.** (2014): The systemic immune response to trauma. An overview of pathophysiology and treatment 384, 1455–1465. *Lancet*.
- Lucas V, et al.** (2015): Effect of exercise on serum markers of muscle inflammation in Spanish Greyhounds 76, 637–643. *Am J Vet Res*.
- MacGavin MD, Zachary JF** (2011): *Pathologie der Haustiere*. 1. Aufl., Urban Fischer Verlag - Lehrbücher, s.l.
- Maiolini A, et al.** (2013): Interleukin-6, vascular endothelial growth factor and transforming growth factor beta 1 in canine steroid responsive meningitis-arthritis 9, 23. *BMC Vet Res*.
- Man Son S, et al.** (2004): Oxidative stress and diabetic vascular complications 4, 247–252. *Curr Diab Rep*.
- Mao Y, Finnemann SC** (2015): Regulation of phagocytosis by Rho GTPases 6, 89–99. *Small GTPases*.
- Marnell LL, et al.** (1995): C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells 155, 2185–2193. *J Immunol*.
- Martinez-Subiela S, et al.** (2002): Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis 150, 241–244. *Vet Rec*.

- Martínez-Subiela S, et al.** (2011): Canine C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid by a time-resolved immunofluorimetric assay 23, 63–67. *J Vet Diagn Invest*.
- McCann TM, et al.** (2007): Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease 48, 620–625. *J Small Anim Pract*.
- Melbye H, et al.** (2004): The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection 54, 653–658. *Br J Gen Pract*.
- Merbl Y, et al.** (2014): Tumor necrosis factor- α and interleukin-6 concentrations in cerebrospinal fluid of dogs after seizures 28, 1775–1781. *J Vet Intern Med*.
- Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G** (2004): Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients 8, R60-5. *Crit Care*.
- Merlo A, et al.** (2007): Serum C-reactive protein concentrations in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy 230, 522–526. *J Am Vet Med Assoc*.
- Meyerhof O** (1925): Über die Synthese des Kohlenhydrats im Muskel 4, 341–343. *Klin Wochenschr*.
- Mikkelsen ME, et al.** (2009): Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock 37, 1670–1677. *Critical Care Medicine*.
- Minang JT, et al.** (2004): Haptoglobin phenotypes and malaria infection in pregnant women at delivery in western Cameroon 90, 107–114. *Acta Trop*.
- Mischke R, Waterston M, Eckersall PD** (2007): Changes in C-reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia 174, 188–192. *Vet J*.
- Miwa S, et al.** (2012): TNF- α and tumor lysate promote the maturation of dendritic cells for immunotherapy for advanced malignant bone and soft tissue tumors 7, e52926. *PLoS ONE*.
- Moestrup SK, Møller HJ** (2004): CD163: a regulated hemoglobin scavenger receptor with a role in the anti-inflammatory response 36, 347–354. *Ann Med*.

- Mold C, Gresham HD, Du Clos TW** (2001): Serum Amyloid P Component and C-Reactive Protein Mediate Phagocytosis Through Murine Fc Rs 166, 1200–1205. *J Immunol*.
- Mominoki K, et al.** (1995): Haptoglobin in Carnivora: a unique molecular structure in bear, cat and dog haptoglobins 110, 785–789. *Comp Biochem Physiol B, Biochem Mol Biol*.
- Mortensen RF, et al.** (1976): Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes. Complement-dependent adherence and phagocytosis 117, 774–781. *J Immunol*.
- Moshage H** (1997): Cytokines and the hepatic acute phase response 181, 257–266. *J Pathol*.
- Murakami H, et al.** (2000): Multiple myeloma presenting high fever and high serum levels of lactic dehydrogenase, CRP, and interleukin-6 64, 76–77. *Am J Hematol*.
- Murphy KM, Weaver C** (2017): Janeway's immunobiology. 9. Aufl., GS Garland Science Taylor & Francis Group, New York, London.
- Murphy TM, Baum LL, Beaman KD** (1991): Extrahepatic transcription of human C-reactive protein 173, 495–498. *J Exp Med*.
- Nakajima K, et al.** (1989): Induction of IL-6 (B cell stimulatory factor-2/IFN-beta 2) production by HIV 142, 531–536. *J Immunol*.
- Nakamura M, et al.** (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases 70, 127–131. *J Vet Med Sci*.
- Neumaier M, Metak G, Scherer MA** (2006): C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures 77, 788–790. *Acta Orthop*.
- Neumann S** (2005): Serum-Creatinkinase-Aktivität bei Hunden und Katzen mit inneren Erkrankungen 112, 343–347. *DTW Dtsch Tierarztl Wochenschr*.
- Nevill B, et al.** (2010): An evaluation of changes over time in serum creatine kinase activity and C-reactive protein concentration in dogs undergoing hemilaminectomy or ovariohysterectomy 81, 22–26. *J S Afr Vet Assoc*.

- Nevo S, Tatarsky I** (1986): Serum haptoglobin types and leukemia 73, 240–244. Hum Genet.
- Nguyen HB, et al.** (2004): Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock* 32, 1637–1642. Critical Care Medicine.
- Nozoe T, et al.** (2003): Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus - significance as a tumor marker 192, 89–95. Cancer Lett.
- Oda S, et al.** (2005): Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis 29, 169–175. Cytokine.
- O'Malley WE, Achinstein B, Shear MJ** (1962): Action of Bacterial Polysaccharide on Tumors. II. Damage of Sarcoma 37 by Serum of Mice Treated With Serratia Marcescens Polysaccharide, and Induced Tolerance. JNCI: Journal of the National Cancer Institute.
- Otabe K, et al.** (2000): C-reactive protein (CRP) measurement in canine serum following experimentally-induced acute gastric mucosal injury 34, 434–438. Laboratory Animals.
- Paltrinieri S, et al.** (2017): Serum creatine kinase isoenzymes and macroenzymes in dogs with different neurologic diseases 46, 91–99. Vet Clin Pathol.
- Panacek EA, Kaul M** (1999): IL-6 as a Marker of Excessive TNF- α Activity in Sepsis 3, 65–73. Sepsis.
- Paul EW, Laughlin CA, Johnston MI** (1989): Report of Nomenclature Discussion 557, 579–580. Ann N Y Acad Sci.
- Paulus HE, Brahn E** (2004): Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in rheumatoid arthritis? 31, 838–840. J Rheumatol.
- Pepys MB, Baltz ML** (1983): Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein 34, 141–212. Adv Immunol.

- Perryman MB, et al.** (1983): Molecular heterogeneity of creatine kinase isoenzymes 747, 284–290. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH** (2004): Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry 35, 163–187. *Vet Res*.
- Planellas M, et al.** (2009): Evaluation of serum haptoglobin and C-reactive protein in dogs with mammary tumors 38, 348–352. *Vet Clin Pathol*.
- Planellas M, et al.** (2012): Evaluation of C-reactive protein, haptoglobin and cardiac troponin I levels in brachycephalic dogs with upper airway obstructive syndrome 8, 152. *BMC Vet Res*.
- Planellas M, et al.** (2015): Clinical assessment and C-reactive protein (CRP), haptoglobin (Hp), and cardiac troponin I (cTnI) values of brachycephalic dogs with upper airway obstruction before and after surgery 79, 58–63. *Can J Vet Res*.
- Polticelli F, et al.** (2008): Human haptoglobin structure and function--a molecular modelling study 275, 5648–5656. *FEBS J*.
- Poupart P, et al.** (1987): B cell growth modulating and differentiating activity of recombinant human 26-kd protein (BSF-2, HuIFN-beta 2, HPGF) 6, 1219–1224. *EMBO J*.
- Póvoa P** (2002): C-reactive protein: a valuable marker of sepsis 28, 235–243. *Intensive Care Med*.
- Proia P, et al.** (2016): Lactate as a Metabolite and a Regulator in the Central Nervous System 17. *Int J Mol Sci*.
- Quaye IK** (2008): Haptoglobin, inflammation and disease 102, 735–742. *Trans R Soc Trop Med Hyg*.
- Rau S, et al.** (2007): Plasma interleukin-6 response is predictive for severity and mortality in canine systemic inflammatory response syndrome and sepsis 36, 253–260. *Vet Clin Pathol*.
- Raugei G, et al.** (1983): Sequence of human haptoglobin cDNA: evidence that the alpha and beta subunits are coded by the same mRNA 11, 5811–5819. *Nucleic Acids Res*.

- Raynes JG** (1994): The acute phase response 22, 69–74. *Biochim. Soc. Trans.*
- Reinicke A** (2004): Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation.
- Rich PR** (2003): The molecular machinery of Keilin's respiratory chain 31, 1095–1105. *Biochim. Soc. Trans.*
- Robert L** (2013): Serum haptoglobin in clinical biochemistry: change of a paradigm 61, 277–279. *Pathol Biol (Paris)*.
- Roberts R, Grace AM** (1980): Purification of mitochondrial creatine kinase. Biochemical and immunological characterization 255, 2870–2877. *J Biol Chem.*
- Rogerson S** (2006): What is the relationship between haptoglobin, malaria, and anaemia? 3, e200. *PLoS Med.*
- Rohner D, et al.** (2015): Influence of two types of self-retaining retractors on multifidus muscle blood flow during dorsolateral thoracolumbar hemilaminectomy in dogs 28, 256–262. *Vet Comp Orthop Traumatol.*
- Ross G, et al.** (2000): Afferent nerves are involved in the febrile response to injection of LPS into artificial subcutaneous chambers in guinea pigs 71, 305–313. *Physiol Behav.*
- Roth J, et al.** (1998): Neutralization of pyrogen-induced tumour necrosis factor by its type 1 soluble receptor in guinea-pigs. Effects on fever and interleukin-6 release 509 (Pt 1), 267–275. *J Physiol.*
- Roy CS, Sherrington CS** (1890): On the Regulation of the Blood-supply of the Brain, 85-108. *J Physiol.*
- Ruau CG, et al.** (1999): Tumor necrosis factor-alpha at presentation in 60 cases of spontaneous canine acute pancreatitis 72, 369–376. *Vet Immunol Immunopathol.*
- Ruddle NH** (2014): Lymphotoxin and TNF. How it all began-a tribute to the travelers 25, 83–89. *Cytokine & Growth Factor Reviews.*
- Ruzek MC, et al.** (1997): Characterization of early cytokine responses and an interleukin (IL)-6-dependent pathway of endogenous glucocorticoid induction during murine cytomegalovirus infection 185, 1185–1192. *J Exp Med.*

- Ryffel B, et al.** (1991): Tumour necrosis factor receptor distribution in human lymphoid tissue 74, 446–452. *Immunology*.
- Saeed SA, Ahmad N, Ahmed S** (2007): Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding 353, 915–920. *Biochem Biophys Res Commun*.
- Salles G, et al.** (1996): Elevated circulating levels of TNF α and its p55 soluble receptor are associated with an adverse prognosis in lymphoma patients 93, 352–359. *Br J Haematol*.
- Salvatore A, et al.** (2007): Haptoglobin binding to apolipoprotein A-I prevents damage from hydroxyl radicals on its stimulatory activity of the enzyme lecithin-cholesterol acyl-transferase 46, 11158–11168. *Biochemistry*.
- Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T** (2006): Mitochondrial creatine kinase in human health and disease 1762, 164–180. *Biochim Biophys Acta*.
- Schlegel J, et al.** (1988): Mitochondrial creatine kinase from cardiac muscle and brain are two distinct isoenzymes but both form octameric molecules 263, 16963–16969. *J Biol Chem*.
- Sciaccio M, et al.** (2001): Retrospective study of a large population of patients affected with mitochondrial disorders. Clinical, morphological and molecular genetic evaluation 248, 778–788. *J Neurol*.
- Sheahan D, et al.** (2010): Acute phase protein concentrations in dogs with nasal disease 167, 895–899. *Vet Rec*.
- Shear MJ, Perrault A** (1944): Chemical Treatment of Tumors. IX. Reactions of Mice with Primary Subcutaneous Tumors to Injection of a Hemorrhage-Producing Bacterial Polysaccharide¹. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*.
- Shell WE, Kjekshus JK, Sobel BE** (1971): Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity 50, 2614–2625. *J Clin Invest*.
- Shelton GD** (2010): Routine and specialized laboratory testing for the diagnosis of neuromuscular diseases in dogs and cats 39, 278–295. *Vet Clin Pathol*.

- Shimada T, et al.** (2002): Monitoring C-reactive Protein in Beagle Dogs Experimentally Inoculated with *Ehrlichia canis* 26, 171–177. Veterinary Research Communications.
- Simpson RJ, et al.** (1997): Interleukin-6: structure-function relationships 6, 929–955. Protein Sci.
- Sironi M, et al.** (1989): IL-1 stimulates IL-6 production in endothelial cells 142, 549–553. J Immunol.
- Sobel BE, et al.** (1977): The nature of disappearance of creatine kinase from the circulation and its influence on enzymatic estimation of infarct size 41, 836–844. Circ Res.
- Solovic I, et al.** (2010): The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies. A TBNET consensus statement 36, 1185–1206. Eur Respir J.
- Somers W, Stahl M, Seehra JS** (1997): 1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling 16, 989–997. EMBO J.
- Song R, et al.** (2012): Kinetics of IL-6 and TNF- α changes in a canine model of sepsis induced by endotoxin 146, 143–149. Vet Immunol Immunopathol.
- Sox HC, Liang MH** (1986): The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use 104, 515–523. Ann Intern Med.
- Taga T, et al.** (1987): Receptors for B cell stimulatory factor 2. Quantitation, specificity, distribution, and regulation of their expression, 967–981. J Exp Med.
- Takami M** (1993): Catabolism of heme moiety of hemoglobin.haptoglobin in rat liver cells in vivo 268, 20335–20342. J Biol Chem.
- Tartaglia LA, et al.** (1993): A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death 74, 845–853. Cell.
- Tauro A, et al.** (2015): Clinical features of idiopathic inflammatory polymyopathy in the Hungarian Vizsla 11, 97. BMC Vet Res.

- Tecles F, et al.** (2005): Preliminary Studies of Serum Acute-Phase Protein Concentrations in Hematologic and Neoplastic Diseases of the Dog 19, 865–870. *J Vet Intern Med*.
- Theilgaard-Monch K, et al.** (2006): Haptoglobin is synthesized during granulocyte differentiation, stored in specific granules, and released by neutrophils in response to activation 108, 353–361. *Blood*.
- Thomas C, Carr AC, Winterbourn CC** (1994): Free radical inactivation of rabbit muscle creatinine kinase: catalysis by physiological and hydrolyzed ICRF-187 (ICRF-198) iron chelates 21, 387–397. *Free Radic Res*.
- Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT** (1992): The value of acute phase protein measurements in clinical practice 29 (Pt 2), 123–131. *Ann Clin Biochem*.
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP** (1999): The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine 7, 169–177. *Structure*.
- Tillett WS, Francis T** (1930): Serological Reactions in Pneumonia with a Non-protein Somatic Fraction of Peumococcus 52, 561–571. *J Exp Med*.
- Töllner B, et al.** (2000): The role of tumor necrosis factor (TNF) in the febrile and metabolic responses of rats to intraperitoneal injection of a high dose of lipopolysaccharide 440, 925–932. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*.
- Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A** (1989): Cachectin/tumour necrosis factor 1, 1122–1126. *Lancet*.
- Uhlar CM, Whitehead AS** (1999): Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant 265, 501–523. *Eur J Biochem*.
- Ulich TR, del Castillo J, Guo KZ** (1989): In vivo hematologic effects of recombinant interleukin-6 on hematopoiesis and circulating numbers of RBCs and WBCs 73, 108–110. *Blood*.
- Valko M, et al.** (2007): Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease 39, 44–84. *Int J Biochem Cell Biol*.
- van Damme J, et al.** (1987): Identification of the human 26-kD protein, interferon beta 2 (IFN-beta 2), as a B cell hybridoma/plasmacytoma growth

factor induced by interleukin 1 and tumor necrosis factor 165, 914–919. *J Exp Med*.

Verschoof J, et al. (2015): Hemostatic variables, plasma lactate concentration, and inflammatory biomarkers in dogs with gastric dilatation-volvulus 43, 389–398. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*.

Vgontzas AN, et al. (2004): Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines 89, 2119–2126. *J Clin Endocrinol Metab*.

Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993): Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease 91, 1351–1357. *J Clin Invest*.

Volanakis JE (1982): Complement activation by C-reactive protein complexes 389, 235–250. *Ann N Y Acad Sci*.

Volanakis JE (2001): Human C-reactive protein: expression, structure, and function 38, 189–197. *Mol Immunol*.

Waage A, et al. (1989): The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome 169, 333–338. *J Exp Med*.

Waage A, Halstensen A, Espevik T (1987): Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease 1, 355–357. *Lancet*.

Wakefield PE, et al. (1991): Tumor necrosis factor 24, 675–685. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

Wang Y, et al. (2001): Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein 6, 379–385. *Redox Rep*.

Weinhold B, et al. (1997): Interleukin-6 is necessary, but not sufficient, for induction of the human C-reactive protein gene in vivo 325 (Pt 3), 617–621. *Biochem J*.

Weissenbach J, et al. (1980): Two interferon mRNAs in human fibroblasts: in vitro translation and Escherichia coli cloning studies 77, 7152–7156. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- Welzel P** (1973): Prostaglandine 7, 42–48. Chem. Unserer Zeit.
- Wesemann DR, Benveniste EN** (2003): STAT-1 and IFN- as Modulators of TNF- Signaling in Macrophages. Regulation and Functional Implications of the TNF Receptor 1:STAT-1 Complex 171, 5313–5319. J Immunol.
- Whicher JT** (1996): Akute-Phase-Proteine: Grundlagen und diagnostische Bedeutung. Acute Phase Proteins: Fundamentals and Diagnostic Significance 20, 597–608. LaboratoriumsMedizin.
- Wilkinson JH** (1970): Clinical significance of enzyme activity measurements 16, 882–890. Clin Chem.
- Williams TW, Granger GA** (1968): Lymphocyte in vitro cytotoxicity. Lymphotoxins of several mammalian species 219, 1076–1077. Nature.
- Wilson IJ, et al.** (2018): Kinetics of Plasma Cell-Free DNA and Creatine Kinase in a Canine Model of Tissue Injury 32, 157–164. J Vet Intern Med.
- Wirtz DC, et al.** (2000): Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement 24, 194–196. Int Orthop.
- Wobeto VPDA, Zaccariotto TR, Sonati MDF** (2008): Polymorphism of human haptoglobin and its clinical importance 31, 602–620. Genet. Mol. Biol.
- Wuchter F** (2008): Die Bedeutung der Area postrema als zentralnervöser Sensor für inflammatorische Signale, VVB LAUFERSWEILER VERLAG.
- Xing Z, et al.** (1998): IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses 101, 311–320. J Clin Invest.
- Yamamoto S, et al.** (1993): Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas 17, 85–93. Vet Res Commun.
- Yang Z, West AP, JR, Bjorkman PJ** (2009): Crystal structure of TNFalpha complexed with a poxvirus MHC-related TNF binding protein 16, 1189–1191. Nat Struct Mol Biol.
- Yoshizaki K, et al.** (1989): Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease 74, 1360–1367. Blood.

- Yousef AAA-M, Suliman GA** (2013): The predictive prognostic values of serum TNF- α in comparison to SOFA score monitoring in critically ill patients 2013, 258029. Biomed Res Int.
- Zahedi K, Mortensen RF** (1986): Macrophage tumoricidal activity induced by human C-reactive protein 46, 5077–5083. Cancer Res.
- Zapryanova D, Hristov T, Georgieva T** (2013): Creatine kinase activity in dogs with experimentally induced acute inflammation, 21-24. J. BioSci. Biotech.
- Zeeck A, et al.** (2009): Chemie für Mediziner. 6. Aufl., Elsevier Urban & Fischer, München.
- Zhao C, et al.** (2007): Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian cancer 9, 1–7. Neoplasia.
- Zouki C, et al.** (1997): Prevention of In vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein 100, 522–529. J Clin Invest.
- Zygner W, et al.** (2014): Increased concentration of serum TNF alpha and its correlations with arterial blood pressure and indices of renal damage in dogs infected with Babesia canis 113, 1499–1503. Parasitol Res.

9 ANHANG

9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht und Einteilung verschiedener APPs (REINICKE, 2004).....	4
Tabelle 2: Referenzbereich, untere Nachweisgrenze und Messbereich von C-reaktives Protein (CrP) basierend auf der Firma Scil (Viernheim, Deutschland) und Einheit von CrP.....	48
Tabelle 3: Referenzbereich von Haptoglobin (Hp) basierend auf eigener Studiengrundlage des Zentrallabors Kleintierklinik der JLU Gießen, untere Nachweisgrenze basierend auf CZOPOWICZ et al. (2017) und Einheit von Hp.....	49
Tabelle 4: Referenzbereich von Interleukin-6 (IL-6) basierend auf GOMMEREN et al. (2018), LEMAY et al., (1990) und ZYGNER et al. (2014), untere Nachweisgrenze basierend auf ROSS et al. (2000); Einheit von IL-6.....	49
Tabelle 5: Referenzbereich von TNF- α basierend auf LEMAY et al. (1990) und ZYGNER et al. (2014), untere Nachweisgrenze basierend auf ROSS et al. (2000) und Einheit von TNF- α	50
Tabelle 6: Referenzbereich von Laktat basierend auf eigener Studiengrundlage des Zentrallabors der Kleintierklinik der LMU München, untere Nachweisgrenze und Messbereich basierend auf der Firma Roche (Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und Einheit von Laktat.....	50
Tabelle 7: Referenzbereich von Kreatinkinase (CK) basierend auf eigener Studiengrundlage des Zentrallabors der Kleintierklinik der LMU München, untere Nachweisgrenze und Messbereich basierend auf der Firma Roche (Grenzach-Wyhlen, Deutschland) und Einheit von CK.....	51
Tabelle 8: Anzahl der Patienten der Gruppen A bis G und die jeweils vorhandene Anzahl der Plasmaproben von Tag 0 präoperativ bis Tag 4 postoperativ	54
Tabelle 9: Medianenwerte des C-reaktiven Proteins (CrP) der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert	55
Tabelle 10: Mediane Haptoglobin (Hp) -Werte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert, ** = aufgrund geringen Probenmaterials bei Patient 3 ist Messung an Tag 4 nicht möglich, Probengröße = 23).....	57
Tabelle 11: Mediane Interleukin-6 (IL-6) -Werte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert	58
Tabelle 12: Mediane Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) -Werte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und Tag 1 bis Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, untere Nachweisgrenze = 6,00 pg/ml, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert.....	58
Tabelle 13: Mediane Laktatwerte der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und bis Tag 4 bei 24 Patienten, n = Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert.....	60
Tabelle 14: Mediane Werte der Kreatinkinase (CK) der Gruppen A bis G an Tag 0 und an den Tagen 1 bis 3 bei 44 Patienten und bis Tag 4 bei 24 Patienten, n =	

Anzahl der Hunde, * = aufgrund der geringen Gruppengröße kein Medianwert.	61
Tabelle 15: Alle aufgetretenen Komplikationen nach der Operation bei 44 Patienten innerhalb von 14 Tagen postoperativ	62
Tabelle 16: Übersicht der Maximalwerte von Haptoglobin (Hp) der Gruppen 0, 1 und 2 bei insgesamt 44 Hunden über einen Zeitraum von vier Tagen in Bezug auf aufgetretene postoperative Komplikationen. Einheit = mg/ml, Gruppe 0 = ohne Komplikationen, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	63
Tabelle 17: Rasseverteilung der Hunde. Anhand der FCI (Fédération Cynologique Internationale) vereinheitlicht, ausgeschlossen sind Mischlinge, die keinem Standard entsprechen	115
Tabelle 18: Übersicht der gemessenen Parameter C-reaktives Protein (CrP), Haptoglobin (Hp), Interleukin-6 (IL-6), Laktat, Kreatinkinase (CK) an Tag 0, 1, 2, 3, 4 und deren Mittelwert, Medianwert und Standardabweichung des Mittelwertes. CrP = mg/ml, CK = U/l, Laktat = mmol/l, Hp= mg/ml, IL-6 = IU/l	115
Tabelle 19: Übersicht der C-reaktiven Protein (CrP) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = mg/ml, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen.....	116
Tabelle 20: Übersicht der Haptoglobin (Hp) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = mg/ml, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen.....	118
Tabelle 21: Übersicht der Interleukin-6 (IL-6) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = IU/l, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen.....	120
Tabelle 22: Übersicht der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 präoperativ und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = pg/ml, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen.....	122
Tabelle 23: Übersicht der Laktat-Werte von 44 Hunden an Tag 0 präoperativ und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = mmol/l, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen.....	124
Tabelle 24: Übersicht der Kreatinkinase (CK) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 präoperativ und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = U/l, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen.....	126
Tabelle 25: Übersicht über die C-reaktiven Protein-Werte von 44 Patienten an Tag 0 ohne vorberichtliches Trauma (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1); Einheit = mg/ml.....	129

Tabelle 26: Übersicht über die Hp-Werte bei 44 Hunden an Tag 0 präoperativ, eingeteilt in Tiere ohne (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1). Einheit = mg/ml	129
Tabelle 27: Übersicht über die IL-6-Werte bei 44 Hunden an Tag 0 präoperativ, eingeteilt in Tiere ohne (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1). Einheit = IU/l	129
Tabelle 28: Übersicht über die Laktat-Werte bei 44 Hunden an Tag 0 präoperativ, eingeteilt in Tiere ohne (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1). Einheit = mmol/l	130
Tabelle 29: Übersicht über die Kreatinkinase (CK) -Werte bei 44 Patienten an Tag 0 ohne vorberichtiges Trauma (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1); Einheit = U/l.	130
Tabelle 30: Übersicht über die AUC von CrP bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	130
Tabelle 31: Übersicht über den Maximalwert von CrP bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen	131
Tabelle 32: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von CrP bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	131
Tabelle 33: Übersicht über die AUC von Hp bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	131
Tabelle 34: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von Hp bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	131
Tabelle 35: Übersicht über die AUC von IL-6 bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen	131
Tabelle 36: Übersicht über den Maximalwert von IL-6 bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = IU/l, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen	132
Tabelle 37: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von IL-6 bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	132
Tabelle 38: Übersicht über die AUC von Laktat bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen	132
Tabelle 39: Übersicht über den Maximalwert von Laktat bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = mmol/l, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen	132
Tabelle 40: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von Laktat bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	132

Tabelle 41: Übersicht über die AUC der CK bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	133
Tabelle 42: Übersicht über den Maximalwert der CK bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = U/l, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen	133
Tabelle 43: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts der CK bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.....	133

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Produktion von wichtigen Zytokinen, die an lokalen und systemischen Reaktionen nach Leukozytenaktivierung über TLRs (Toll-like-Rezeptoren) oder Damage-associated molecular patterns (DAMPs) beteiligt sind. DC: dendritische Zelle; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; MC: Mastzelle; Rc: Rezeptor (aus HOLDSWORTH u. GAN, 2015, Copyright © 2015 by the American Society of Nephrology).....	6
Abbildung 2: Entstehung und Auswirkungen der Akut-Phase-Reaktion (APR) (aus KOJ, 1996, Copyright © 1996 Published by Elsevier B.V.).....	7
Abbildung 3: Struktureller Aufbau des C-reaktiven Proteins (CrP): Das CrP Pentamer ist insgesamt ca. 10 nm groß und der freie innere Ringbereich ca. 3 nm im Durchmesser. In jeder Untereinheit der membranbindenden B-Seite an der Ligandenbindungsstelle befindet sich Phosphocholin (cremefarbene Kugeln) und Ca^{2+} (grüne Kugeln) (Ausschnitt aus BRAIG et al., 2017, Copyright © 2017, The Author(s)).	10
Abbildung 4: Aktivierung der Phagozytose durch Interleukin-6 (IL-6). Opsonierung von Bakterien aufgrund des Phosphorylcholins auf deren Oberfläche durch C-reaktives Protein (CrP) und Aktivierung der Phagozytose (aus MURPHY u. WEAVER, 2017, Copyright © 2017 Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC).	12
Abbildung 5: Kristalline Struktur des porcinen Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes, welcher dem des Hundes ähnelt. Die Hämgruppen sind als dunkelgraue Stäbe, Eisenionen (Haem) als rote Kugeln, Disulfidbrücken als gelbe Stäbe dargestellt (Ausschnitt aus ANDERSEN et al., 2012, Copyright © 2012, Springer Nature).....	17
Abbildung 6: Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex und dessen Möglichkeit der Verbundbildung. Hämoglobin bindet an Haptoglobin, der so entstandene Komplex kann sich durch Bindung an weitere Komplexe vergrößern (aus KRISTIANSEN et al., 2001, Copyright © 2001, Springer Nature).	19
Abbildung 7: Helixstruktur des Interleukin-6 (IL-6). Eine Kette, die sich in 4 Helices (A-D) in einer up-up-down-down Topologie befindet. Die Ketten A und B bzw. C und D bewegen sich in dieselbe Richtung. Disulfidbrücken sind mit Kugeln dargestellt (aus SOMERS et al., 1997, Copyright © 1997 European Molecular Biology Organization).....	23
Abbildung 8: Darstellung der Wirkung von Interleukin-6 (IL-6) auf verschiedene Organsysteme. Sowohl Interleukin-1 (IL-1) als auch Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) regulieren die Synthese von IL-6 über das Endothel, die Lymphozyten und die Fibroblasten. IL-6 selbst wiederum reguliert und aktiviert weitere Organsysteme wie z. B. die Hämatopoese im Knochenmark, die Synthese von Akute-Phase-Proteinen (APPs) in der Leber oder die Reifung von zytotoxischen T-Zellen (aus HEINRICH et al., 1990, Copyright © 1990 London: The Biochemical Society).	25
Abbildung 9: Struktureller Aufbau des Tumornekrosefaktors- α (TNF- α): Es bildet aus drei identischen monomeren Untereinheiten eine Trimerstruktur. Das zentrale TNF α -Trimer wurde von drei symmetrisch angeordneten 2L-Molekülen (Pockenvirus-2L-Protein) gebunden (um die antiviralen und Immunantworten des Wirts zu hemmen). Die Verbindung innerhalb der Monomere durch Disulfidbrücken ist gelb dargestellt (aus YANG et al., 2009, Copyright © 2009, Springer Nature).	29

Abbildung 10: Der strukturelle Aufbau eines Tumornekrosefaktors- α (TNF- α) - Monomers zeigt ein β -Sandwich mit einer sogenannten „jelly-roll“-Struktur (Biskuitrollen-Struktur) dar. Das äußere und innere Blatt des Sandwiches sind durch die gestrichelte Linie getrennt dargestellt. Die einzelnen Stränge sind mit a-h gekennzeichnet, wobei die Zahlen die Polypeptidsequenzen widerspiegeln. Das innere Blatt bildet im TNF- α Trimer die Kontaktfläche, das äußere Blatt die äußere Oberfläche des Trimers (aus ECK u. SPRANG, 1989, Copyright © 1989 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.).	29
Abbildung 11: Krankheitsstadien im Zusammenhang mit der Tumornekrosefaktor- α (TNF) -Konzentration im Blut. Je höher (y-Achse) und länger (x-Achse) andauernd die TNF- α -Konzentration ist, desto negativer die Effekte auf das Gewebe, den Körper und die gesamte Gesundheit, bis hin zu Sepsis (Ausschnitt aus WAKEFIELD et al., 1991, Copyright © 1991 Published by Mosby, Inc.).	31
Abbildung 13: Fischerprojektion der D- (-) Milchsäure und L- (+) Milchsäure (ZEECK et al., 2009, Copyright © 2005, Elsevier GmbH, München)	34
Abbildung 14: Struktureller Aufbau der Kreatinkinase (CK); links: Die blaue und gelbe Untereinheit stellt jeweils eine B-Untereinheit dar und bildet die Bananenform der BB-CK (Ausschnitt aus EDER et al., 1999, Copyright © 1999 The Protein Society).; rechts: Jede einzelne Farbe stellt eine CK-Untereinheit dar und insgesamt den Verbund von CK-Untereinheiten als Octamer (Ausschnitt aus SCHLATTNER et al., 2006, © 2005 Nova Science Publishers, Inc.).	38
Abbildung 15: Mediane Werte des C-reaktiven Proteins (CrP) in mg/ml über fünf Tage: bei 44 Hunden an Tag 0 und Tag 1 bis 3, sowie bei 24 Patienten an Tag 4.	55
Abbildung 16: Medianwerte des Haptoglobins (Hp) in mg/ml über fünf Tage bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.	56
Abbildung 17: Mediane Interleukin-6 (IL-6) -Werte in IU/l über fünf Tage bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.	57
Abbildung 18: Mediane Laktatwerte in mmol/l, gemessen über fünf Tage bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.	59
Abbildung 19: Mediane Entwicklung der Kreatinkinase (CK) über fünf Tage in U/l bei 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4.	60
Abbildung 20: Mediane Haptoglobin (Hp) -Werte an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 bei 44 Hunden in Bezug auf aufgetretene postoperative Komplikationen. Gruppe 0 = ohne Komplikationen, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen.	63
Abbildung 21: Kreatinkinase (CK) -Entwicklung über einen Zeitraum von fünf Tagen nach Operation der euthanasierten Patienten 44 (Myelomalazie) und 24 (Hämangiosarkom) und Vergleich zur restlichen Population im Durchschnitt; Einheit = U/l.	64
Abbildung 22: Haptoglobin (Hp)-Entwicklung über einen Zeitraum von fünf Tagen nach Operation der euthanasierten Patienten 44 (Myelomalazie) und 24 (Hämangiosarkom) und Vergleich zur restlichen Population im Durchschnitt. Einheit = mg/ml	65

9.3 Tabellen

Tabelle 17: Rasseeinteilung der Hunde. Anhand der FCI (Fédération Cynologique Internationale) vereinheitlicht, ausgeschlossen sind Mischlinge, die keinem Standard entsprechen

Rasse	Anzahl	Prozent
Mischlinge	16	36,4 %
Apportierhunde (Golden-, Labrador-Retriever)	8	18,2 %
Hütehunde (Deutscher Schäferhund, Australien Shepherd)	4	9,1 %
Pinscher und Schnauzer – Molossoide – Schweizer Sennenhunde (Dobermann, Deutsche Dogge, Riesenschnauzer, Berner Sennenhund)	9	20,5 %
Nordischer Schlittenhund (Samojede)	1	2,3 %
Gesellschafts- und Begleithund (Havanaser)	1	2,3 %
Dachshund (Dackel)	1	2,3 %
Laufhund (Beagle)	1	2,3 %
Terrier (Foxterrier, Jack Russel Terrier)	2	4,5 %
Windhund (Irischer Wolfshund)	1	2,3 %
Gesamt	44	100 %

Tabelle 18: Übersicht der gemessenen Parameter C-reaktives Protein (CrP), Haptoglobin (Hp), Interleukin-6 (IL-6), Laktat, Kreatinkinase (CK) an Tag 0, 1, 2, 3, 4 und deren Mittelwert, Medianwert und Standardabweichung des Mittelwertes. CrP = mg/ml, CK = U/l, Laktat = mmol/l, Hp= mg/ml, IL-6 = IU/l

Parameter	Referenzbereich		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
CrP	<10 mg/ml	Mittelwert	51,97	85,19	87,48	65,63	43,44
		Medianwert	21,97	80,19	76,05	54,12	39,37
		Standardabweichung des Mittelwertes	65,87	54,29	67,41	47,50	28,47
Hp	0 – 2,12 mg/ml	Mittelwert	2,55	2,74	3,58	3,69	4,42
		Medianwert	2,09	2,19	2,33	2,30	2,22
		Standardabweichung des Mittelwertes	2,75	2,66	3,02	3,47	4,94
IL-6	235 ± 135 IU/ml	Mittelwert	559	1055	273	182	187
		Medianwert	164	226	160	143	133
		Standardabweichung des Mittelwertes	1282	4124	284	140	138
Laktat	< 2,5 mmol/ml	Mittelwert	2,86	2,40	2,29	1,87	2,00
		Medianwert	2,25	2,12	1,60	1,46	1,79
		Standardabweichung des Mittelwertes	1,71	1,32	2,05	1,30	1,26
CK	54 – 348 U/l	Mittelwert	313	1437	717	410	254
		Medianwert	114	720	484	224	128
		Standardabweichung des Mittelwertes	630	2133	864	515	363

9.3.1 Werte an Tag 0 und den Tagen 1-3(±4) postoperativ.

9.3.1.1 C-reaktives Protein

Tabelle 19: Übersicht der C-reaktiven Protein (CrP) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = mg/ml, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen

Patientennummer	Gruppe	Präoperatives Trauma	Diagnose	Komplikationen	CrP Tag 0	CrP Tag 1	CrP Tag 2	CrP Tag 3	CrP Tag 4
1	B	T0	septisches Abdomen	1	137,06	73,13	22,62	106,30	61,17
2	B	T0	Magenulkus	0	38,63	103,32	105,49	58,33	-
3	E	T0	Tibiafraktur	0	0,00	21,04	0,00	31,34	19,74
4	F	T0	Wundheilungstörung	0	34,10	50,91	27,56	17,55	10,73
5	G	T0	Chylothorax	0	47,92	98,70	156,32	50,96	21,97
6	A	T1	Femurfraktur	2	58,56	83,60	96,50	99,91	6,27
7	F	T0	Pannikulitis	0	78,29	134,31	190,56	11,05	-
8	A	T1	Femurfraktur	0	111,29	20,98	16,61	1,43	-
9	D	T0	Bandscheibenvorfall	1	1,81	35,63	75,81	36,24	-
10	F	T1	Wundheilungstörung	0	23,23	26,78	39,35	25,60	-
11	B	T0	Torsio ventriculi	0	15,70	100,29	76,29	86,49	47,73
12	B	T0	perforierter Fremdkörper (Magen)	0	195,00	87,70	40,53	58,08	-
13	C	T0	Adenokarzinom	0	6,26	75,93	55,34	45,27	31,68
14	E	T0	Perinealhernie	0	4,26	150,77	84,12	164,00	-
15	B	T0	Magenüberladung	1	3,58	29,90	59,91	35,86	2,66
16	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	3,28	102,25	110,52	179,74	-
17	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	1,78	63,96	43,78	20,44	2,89
18	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	3,13	106,28	118,05	59,89	28,88

Fortsetzung Tabelle 20									
19	F	T0	Wundheilungstörung	0	20,70	23,36	22,03	45,71	44,45
20	C	T0	Fibrosarkom	0	0,00	157,75	195,58	132,21	91,93
21	E	T0	Plattenepithelkarzinom, Othämatom	0	45,71	44,45	40,53	30,31	68,54
22	B	T1	Jenujaler Fremdkörper	1	284,82	90,70	42,75	28,26	21,89
23	F	T0	Abszess	0	86,78	59,36	246,93	149,13	87,14
24 ¹	B	T0	Hämangiosarkom	1	58,92	49,93	17,73	83,84	41,06
25	C	T0	Urolithiasis	1	11,33	139,22	245,41	185,20	-
26	E	T0	Fibrosarkom	1	4,50	31,34	36,47	27,42	-
27	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	1	8,50	62,87	107,51	100,88	-
28	F	T1	Wundheilungstörung	0	155,13	119,30	77,05	54,47	37,68
29	C	T0	Leimyom	0	12,43	101,48	133,28	74,71	59,97
30	E	T0	Subluxation Femur	0	7,12	18,32	20,70	23,36	-
31	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	5,11	76,77	93,78	53,14	22,53
32	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	8,80	9,51	35,44	27,40	-
33	F	T0	Granulom	0	6,31	19,31	22,72	21,30	-
34	F	T1	Rissverletzung	0	39,19	21,33	15,34	6,31	-
35	E	T0	Osteosarkom	0	5,67	106,44	62,32	53,96	-
36	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	169,20	230,34	229,49	139,05	79,02
37	E	T0	Osteosarkom	0	9,34	58,86	70,78	41,73	-
38	B	T0	Pyometra	0	37,02	137,40	98,35	85,54	-
39	A	T0	Fraktur (Tarsus), Osteomyelitis	2	36,64	54,99	14,45	26,15	-
40	F	T1	Wundheilungstörung	0	128,06	140,38	103,38	68,91	62,04
41	A	T1	Tibiafraktur	1	72,51	185,61	150,26	88,90	70,59
42	F	T0	Wunde	1	154,02	223,04	229,96	134,23	-

Fortsetzung Tabelle 20									
43	F	T0	retrobulbärer Abszess	2	152,25	134,54	113,69	62,95	93,46
44 ¹	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	2,80	86,13	103,83	54,28	28,61

9.3.1.2 Haptoglobin

Tabelle 20: Übersicht der Haptoglobin (Hp) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = mg/ml, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen

Patientennummer	Gruppe	Präoperatives Trauma	Diagnose	Komplikationen	Hp Tag 0	Hp Tag 1	Hp Tag 2	Hp Tag 3	Hp Tag 4
1	B	T0	septisches Abdomen	1	12,40	11,81	12,16	18,20	21,60
2	B	T0	Magenulkus	0	0,11	1,40	4,88	6,05	-
3	E	T0	Tibiafraktur	0	1,80	2,16	8,98	2,26	2,24
4	F	T0	Wundheilungstörung	0	2,37	2,30	2,36	2,37	2,21
5	G	T0	Chylothorax	0	2,13	2,31	2,42	2,31	2,31
6	A	T1	Femurfraktur	2	0,22	2,40	2,33	2,39	2,45
7	F	T0	Pannikulitis	0	2,35	11,47	2,44	2,48	-
8	A	T1	Femurfraktur	0	0,93	0,83	1,21	2,30	-
9	D	T0	Bandscheibenvorfall	1	2,23	2,31	2,39	2,40	-
10	F	T1	Wundheilungstörung	0	3,62	2,45	4,56	5,25	-
11	B	T0	Torsio ventriculi	0	2,46	2,37	2,37	2,37	1,58
12	B	T0	perforierter Fremdkörper (Magen)	0	7,20	5,02	6,53	7,61	-
13	C	T0	Adenokarzinom	0	2,20	2,23	2,33	2,35	2,36
14	E	T0	Perinealhernie	0	2,32	2,26	2,34	2,40	-
15	B	T0	Magenüberladung	1	0,35	0,15	1,51	2,11	2,18
16	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	0,87	2,09	2,38	2,18	-

Fortsetzung Tabelle 20									
17	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	1,85	2,17	2,23	2,22	2,21
18	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	0,38	1,16	2,28	2,10	2,17
19	F	T0	Wundheilungsgstörung	0	2,39	2,50	2,26	2,25	2,37
20	C	T0	Fibrosarkom	0	2,37	2,24	2,33	2,34	2,20
21	E	T0	Plattenepithelkarzinom, Othämatom	0	1,92	2,05	1,98	1,98	1,95
22	B	T1	Jenujaler Fremdkörper	1	2,31	2,08	2,09	2,08	2,11
23	F	T0	Abszess	0	2,12	2,15	1,42	1,99	1,99
24 ¹	B	T0	Hämangiosarkom	1	2,05	2,06	2,13	2,17	2,19
25	C	T0	Urolithiasis	1	1,70	1,87	1,84	1,86	-
26	E	T0	Fibrosarkom	1	0,47	1,29	1,86	1,93	-
27	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	1	0,18	0,55	0,74	0,63	-
28	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	2,03	2,03	2,10	2,22	2,09
29	C	T0	Leimyom	0	2,15	2,20	2,39	2,30	2,26
30	E	T0	Subluxation Femur	0	0,23	0,92	2,13	2,08	-
31	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	2,12	2,30	2,17	2,21	2,11
32	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	1,99	1,93	2,25	2,26	-
33	F	T0	Granulom	0	0,94	1,00	2,25	2,23	-
34	F	T1	Rissverletzung	0	0,21	0,73	1,43	0,63	-
35	E	T0	Osteosarkom	0	1,68	3,05	5,97	6,47	-
36	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	2,27	2,34	2,32	2,27	11,53
37	E	T0	Osteosarkom	0	0,60	0,47	2,45	2,47	-
38	B	T0	Pyometra	0	1,33	2,26	2,09		-
39	A	T0	Fraktur (Tarsus), Osteomyelitis	2	6,74	5,81	6,66	6,28	-

Fortsetzung Tabelle 20									
40	F	T1	Wundheilungstörung	0	12,20	11,64	13,40	12,47	9,48
41	A	T1	Tibiafraktur	1	3,79	4,37	7,14	5,26	2,23
42	F	T0	Wunde	1	2,05	2,07	2,08	2,04	-
43	F	T0	retrobulbärer Abszess	2	8,18	0,86	11,59	9,43	9,86
44 ¹	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	2,18	2,94	6,82	11,44	12,40

9.3.1.3 Interleukin-6

Tabelle 21: Übersicht der Interleukin-6 (IL-6) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = IU/l, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen

Patientennummer	Gruppe	Präoperatives Trauma	Diagnose	Komplikationen	IL-6 Tag 0	IL-6 Tag 1	IL-6 Tag 2	IL-6 Tag 3	IL-6 Tag 4
1	B	T0	septisches Abdomen	1	833	228	324	76	464
2	B	T0	Magenulkus	0	7439	1845	350	83	-
3	E	T0	Tibiafraktur	0	597	593	40	129	143
4	F	T0	Wundheilungstörung	0	236	68	66	131	172
5	G	T0	Chylothorax	0	368	478	1265	654	480
6	A	T1	Femurfraktur	2	2372	289	559	58	529
7	F	T0	Pannikulitis	0	1831	27415	386	291	-
8	A	T1	Femurfraktur	0	310	69	1225	492	-
9	D	T0	Bandscheibenvorfall	1	186	74	203	143	-
10	F	T1	Wundheilungstörung	0	265	429	225	154	-
11	B	T0	Torsio ventriculi	0	4105	4174	797	230	306
12	B	T0	perforierter Fremdkörper (Magen)	0	428	482	292	303	-
13	C	T0	Adenokarzinom	0	63	128	140	95	125

Fortsetzung Tabelle 21									
14	E	T0	Perinealhernie	0	109	551	81	70	-
15	B	T0	Magenüberladung	1	219	133	98	55	93
16	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	129	179	968	171	-
17	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	97	117	129	142	135
18	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	89	168	145	108	61
19	F	T0	Wundheilungstörung	0	158	183	102	425	257
20	C	T0	Fibrosarkom	0	106	193	265	189	100
21	E	T0	Plattenepithelkarzinom, Othämatom	0	150	331	145	131	-
22	B	T1	Jenujaler Fremdkörper	1	815	224	142	57	47
23	F	T0	Abszess	0	148	153	251	183	188
24 ¹	B	T0	Hämangiosarkom	1	57	103	497	212	105
25	C	T0	Urolithiasis	1	147	683	309	336	-
26	E	T0	Fibrosarkom	1	104	572	15	144	-
27	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	1	68	132	217	112	-
28	F	T1	Wundheilungstörung	0	87	233	320	371	272
29	C	T0	Leimyom	0	163	277	128	86	120
30	E	T0	Subluxation Femur	0	94	1054	151	122	-
31	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	98	97	169	92	67
32	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	312	249	145	33	-
33	F	T0	Granulom	0	200	218	190	108	-
34	F	T1	Rissverletzung	0	341	233	248	206	-
35	E	T0	Osteosarkom	0	159	122	120	197	-
36	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	186	1572	122	143	211

Fortsetzung Tabelle 21									
37	E	T0	Osteosarkom	0	165	508	256	190	-
38	B	T0	Pyometra	0	248	211	99	108	-
39	A	T0	Fraktur (Tarsus), Osteomyelitis	2	62	64	59	600	-
40	F	T1	Wundheilungstörung	0	84	111	93	87	81
41	A	T1	Tibiafraktur	1	133	115	140	93	78
42	F	T0	Wunde	1	409	1039	321	175	-
43	F	T0	retrobulbärer Abszess	2	257	235	111	108	270
44 ¹	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	156	95	101	76	64

9.3.1.4 Tumornekrosefaktor- α

Tabelle 22: Übersicht der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 präoperativ und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = pg/ml, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen

Patientennummer	Gruppe	Präoperatives Trauma	Diagnose	Komplikationen	TNF- α Tag 0	TNF- α Tag 1	TNF- α Tag 2	TNF- α Tag 3	TNF- α Tag 4
1	B	T0	septisches Abdomen	1	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
2	B	T0	Magenulkus	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
3	E	T0	Tibiafraktur	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
4	F	T0	Wundheilungstörung	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
5	G	T0	Chylothorax	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
6	A	T1	Femurfraktur	2	56	< 6	< 6	< 6	< 6
7	F	T0	Pannikulitis	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
8	A	T1	Femurfraktur	0	< 6	< 6	47	< 6	-
9	D	T0	Bandscheibenvorfall	1	< 6	< 6	< 6	< 6	-

Fortsetzung Tabelle 22

10	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
11	B	T0	Torsio ventriculi	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
12	B	T0	perforierter Fremdkörper (Magen)	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
13	C	T0	Adenokarzinom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
14	E	T0	Perinealhernie	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
15	B	T0	Magenüberladung	1	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
16	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
17	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
18	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
19	F	T0	Wundheilungsgstörung	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
20	C	T0	Fibrosarkom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
21	E	T0	Plattenepithelkarzinom, Othämatom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
22	B	T1	Jenujaler Fremdkörper	1	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
23	F	T0	Abszess	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
24 ¹	B	T0	Hämangiosarkom	1	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
25	C	T0	Urolithiasis	1	< 6	< 6	< 6	< 6	-
26	E	T0	Fibrosarkom	1	< 6	< 6	< 6	< 6	-
27	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	1	< 6	< 6	< 6	< 6	-
28	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
29	C	T0	Leimyom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
30	E	T0	Subluxation Femur	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
31	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
32	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	< 6	< 6	< 6	< 6	-

Fortsetzung Tabelle 22									
33	F	T0	Granulom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
34	F	T1	Rissverletzung	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
35	E	T0	Osteosarkom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
36	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
37	E	T0	Osteosarkom	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
38	B	T0	Pyometra	0	< 6	< 6	< 6	< 6	-
39	A	T0	Fraktur (Tarsus), Osteomyelitis	2	< 6	< 6	< 6	< 6	-
40	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
41	A	T1	Tibiafraktur	1	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
42	F	T0	Wunde	1	< 6	< 6	< 6	< 6	-
43	F	T0	retrobulbärer Abszess	2	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6
44 ¹	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	< 6	< 6	< 6	< 6	< 6

9.3.1.5 Laktat

Tabelle 23: Übersicht der Laktat-Werte von 44 Hunden an Tag 0 präoperativ und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = mmol/l, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen

Patientennummer	Gruppe	Präoperatives Trauma	Diagnose	Komplikationen	Laktat Tag 0	Laktat Tag 1	Laktat Tag 2	Laktat Tag 3	Laktat Tag 4
1	B	T0	septisches Abdomen	1	3,63	2,71	2,45	1,92	5,51
2	B	T0	Magenulkus	0	6,22	5,32	1,30	1,85	-
3	E	T0	Tibiafraktur	0	3,34	1,18	4,13	2,63	2,47
4	F	T0	Wundheilungsgstörung	0	3,91	1,26	2,48	2,08	1,97
5	G	T0	Chylothorax	0	2,23	5,43	9,52	4,40	4,76

Fortsetzung Tabelle 23

6	A	T1	Femurfraktur	2	0,93	1,09	1,45	1,05	3,54
7	F	T0	Pannikulitis	0	2,21	1,34	9,23	5,11	-
8	A	T1	Femurfraktur	0	3,08	2,00	2,76	3,42	-
9	D	T0	Bandscheibenvorfall	1	3,63	3,28	2,93	1,79	-
10	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	4,16	1,93	1,52	1,06	-
11	B	T0	Torsio ventriculi	0	6,68	2,71	5,55	1,30	2,32
12	B	T0	perforierter Fremdkörper (Magen)	0	5,85	4,70	3,34	3,24	-
13	C	T0	Adenokarzinom	0	2,64	2,25	1,43	1,60	0,61
14	E	T0	Perinealhernie	0	3,15	2,08	0,41	1,05	-
15	B	T0	Magenüberladung	1	7,95	3,39	2,13	1,76	1,02
16	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	3,76	2,57	1,77	0,18	-
17	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	3,73	6,50	1,42	1,42	1,39
18	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	1,13	2,36	0,85	1,41	1,82
19	F	T0	Wundheilungsgstörung	0	2,27	2,03	1,08	2,00	0,58
20	C	T0	Fibrosarkom	0	2,00	2,18	1,56	1,16	0,96
21	E	T0	Plattenepithelkarzinom, Othämatom	0	2,00	0,58	1,68	1,02	2,06
22	B	T1	Jenujaler Fremdkörper	1	6,89	1,87	0,90	1,00	3,09
23	F	T0	Abszess	0	1,39	1,52	7,98	0,94	1,76
24 ¹	B	T0	Hämangiosarkom	1	1,09	1,53	1,45	3,48	1,18
25	C	T0	Urolithiasis	1	2,01	3,95	1,85	1,20	-
26	E	T0	Fibrosarkom	1	1,13	1,04	1,27	1,18	-
27	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	1	2,87	2,34	1,04	1,19	-
28	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	0,90	1,54	1,91	7,47	0,70

Fortsetzung Tabelle 23									
29	C	T0	Leimyom	0	1,87	1,91	1,88	0,92	1,16
30	E	T0	Subluxation Femur	0	1,46	2,22	2,27	2,03	-
31	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	3,84	2,16	2,31	2,28	1,81
32	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	1,05	4,29	1,17	0,91	-
33	F	T0	Granulom	0	1,49	1,10	1,34	1,21	-
34	F	T1	Rissverletzung	0	2,17	1,89	1,27	1,49	-
35	E	T0	Osteosarkom	0	3,04	2,94	2,12	1,65	-
36	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	2,10	2,93	1,35	1,06	3,04
37	E	T0	Osteosarkom	0	1,11	1,50	0,93	2,05	-
38	B	T0	Pyometra	0	3,39	3,93	1,29	1,89	-
39	A	T0	Fraktur (Tarsus), Osteomyelitis	2	1,88	1,45	0,25	1,07	-
40	F	T1	Wundheilungsgstörung	0	1,57	0,57	2,78	1,41	1,17
41	A	T1	Tibiafraktur	1	2,17	2,70	1,46	2,75	2,58
42	F	T0	Wunde	1	2,33	1,97	1,63	0,72	-
43	F	T0	retrobulbärer Abszess	2	1,50	0,79	1,97	1,37	1,38
44 ¹	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	4,11	2,36	1,31	1,56	1,18

9.3.1.6 Kreatinkinase

Tabelle 24: Übersicht der Kreatinkinase (CK) -Werte von 44 Hunden an Tag 0 präoperativ und den Tagen 1 bis 4 postoperativ. Einheit = U/l, ¹ = Euthanasie, Präoperatives Trauma: T0 = ohne Trauma, T1 = mit Trauma; Komplikationen: 0 = keine, 1 = Minorkomplikationen, 2 = Majorkomplikationen

Patientennummer	Gruppe	Präoperatives Trauma	Diagnose	Komplikationen	CK Tag 0	CK Tag 1	CK Tag 2	CK Tag 3	CK Tag 4
1	B	T0	septisches Abdomen	1	565	1981	537	239	139
2	B	T0	Magenulkus	0	197	5809	1099	237	-

Fortsetzung Tabelle 24									
3	E	T0	Tibiafraktur	0	4	138	170	128	115
4	F	T0	Wundheilungstörung	0	86	66	71	72	60
5	G	T0	Chylothorax	0	82	1437	727	633	574
6	A	T1	Femurfraktur	2	325	701	1582	2666	1316
7	F	T0	Pannikulitis	0	118	109	118	91	-
8	A	T1	Femurfraktur	0	3413	4215	2118	327	-
9	D	T0	Bandscheibenvorfall	1	83	3367	861	257	-
10	F	T1	Wundheilungstörung	0	61	398	179	95	-
11	B	T0	Torsio ventriculi	0	163	263	182	127	129
12	B	T0	perforierter Fremdkörper (Magen)	0	90	738	869	224	-
13	C	T0	Adenokarzinom	0	86	3175	1012	223	133
14	E	T0	Perinealhernie	0	83	12	4105	733	-
15	B	T0	Magenüberladung	1	110	659	206	96	17
16	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	261	11697	2490	486	-
17	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	193	2574	734	318	181
18	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	109	332	304	172	96
19	F	T0	Wundheilungstörung	0	13	116	103	99	76
20	C	T0	Fibrosarkom	0	70	1272	481	346	176
21	E	T0	Plattenepithelkarzinom, Othämatom	0	99	76	53	49	97
22	B	T1	Jenujaler Fremdkörper	1	568	913	393	250	87
23	F	T0	Abszess	0	357	196	50	107	54
24 ¹	B	T0	Hämangiosarkom	1	41	44	118	990	142
25	C	T0	Urolithiasis	1	139	339	150	107	-

Fortsetzung Tabelle 24									
26	E	T0	Fibrosarkom	1	78	336	157	133	-
27	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	1	57	612	812	277	-
28	F	T1	Wundheilungstörung	0	93	224	82	93	74
29	C	T0	Leimyom	0	67	766	184	92	72
30	E	T0	Subluxation Femur	0	183	65	13	116	-
31	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	120	3145	1021	436	127
32	E	T0	Ruptur vorderes Kreuzband	2	62	93	18	111	-
33	F	T0	Granulom	0	96	1135	319	165	-
34	F	T1	Rissverletzung	0	1686	1188	571	96	-
35	E	T0	Osteosarkom	0	125	1104	708	1214	-
36	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	55	397	282	152	132
37	E	T0	Osteosarkom	0	124	5127	3078	1612	-
38	B	T0	Pyometra	0	153	281	731	633	-
39	A	T0	Fraktur (Tarsus), Osteomyelitis	2	225	1539	529	108	-
40	F	T1	Wundheilungstörung	0	83	211	135	92	89
41	A	T1	Tibiafraktur	1	2270	828	487	739	709
42	F	T0	Wunde	1	468	785	1922	945	-
43	F	T0	retrobulbärer Abszess	2	302	1125	525	469	171
44 ¹	D	T0	Bandscheibenvorfall	0	203	3638	1268	1483	1321

9.3.2 Präoperatives Trauma

9.3.2.1 C-reaktives Protein

Tabelle 25: Übersicht über die C-reaktiven Protein-Werte von 44 Patienten an Tag 0 ohne vorberichtliches Trauma (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1); Einheit = mg/ml.

	Gruppe T0	Gruppe T1
Probenanzahl	36	8
Niedrigster Wert	0,00	23,23
Höchstwert	195,00	284,82
Medianwert	10,34	91,90
95 % CI für Medianwert	6,06 bis 36,77	36,17 bis 179,68
Interquartilsabstand	4,38 bis 46,82	48,88 bis 141,60

9.3.2.2 Haptoglobin

Tabelle 26: Übersicht über die Hp-Werte bei 44 Hunden an Tag 0 präoperativ, eingeteilt in Tiere ohne (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1). Einheit = mg/ml

	Gruppe T0	Gruppe T1
Probengröße	36	8
Niedrigster Wert	0,1100	0,2100
Höchstwert	12,4000	12,2000
Medianwert	2,0850	2,1700
95 % CI für Medianwert	1,7659 bis 2,2102	0,2181 bis 5,3817
Interquartilsabstand	1,1350 bis 2,3350	0,3200 bis 3,7050

9.3.2.3 Interleukin-6

Tabelle 27: Übersicht über die IL-6-Werte bei 44 Hunden an Tag 0 präoperativ, eingeteilt in Tiere ohne (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1). Einheit = IU/l

	Gruppe T0	Gruppe T1
Probengröße	36	8
Niedrigster Wert	57,0000	84,0000
Höchstwert	7439,0000	2372,0000
Medianwert	161,0000	287,5000
95 % CI für Medianwert	140,8610 bis 224,7980	86,4322 bis 1109,6830
Interquartilsabstand	105,0000 bis 284,5000	110,0000 bis 578,0000

9.3.2.4 Laktat

Tabelle 28 Übersicht über die Laktat-Werte bei 44 Hunden an Tag 0 präoperativ, eingeteilt in Tiere ohne (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1). Einheit = mmol/l

	Gruppe T0	Gruppe T1
Probengröße	36	8
Niedrigster Wert	1,0500	0,9000
Höchstwert	7,9500	6,8900
Medianwert	2,3000	2,1700
95 % CI für Medianwert	2,0000 bis 3,3571	0,9243 bis 4,6767
Interquartilsabstand	1,6850 bis 3,6800	1,2500 bis 3,6200

9.3.2.5 Kreatinkinase

Tabelle 29: Übersicht über die Kreatinkinase (CK) -Werte bei 44 Patienten an Tag 0 ohne vorberichtiges Trauma (Gruppe T0) und mit vorberichtlichem Trauma (Gruppe T1); Einheit = U/l.

	Gruppe T0	Gruppe T1
Probengröße	36	8
Niedrigster Wert	4,00	61,00
Höchstwert	565,00	3413,00
Medianwert	109,50	446,50
95 % CI für Medianwert	84,98 bis 143,78	78,84 bis 2486,33
Interquartilsabstand	80,00 bis 188,00	88,00 bis 1978,00

9.3.3 Komplikationen

9.3.3.1 C-reaktives Protein

Tabelle 30: Übersicht über die AUC von CrP bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Geom. Mittelwert	95 % CI	Medianwert	95 % CI
0	31	178,787	138,695 bis 230,469	199,675	127,313 bis 258,136
1	8	241,063	137,727 bis 421,930	302,711	89,222 bis 434,771
2	5	164,722	56,349 bis 481,519	218,500	-

Tabelle 31: Übersicht über den Maximalwert von CrP bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Geom. Mittelwert	95 % CI	Medianwert	95 % CI
0	31	946,691	596,740 bis 1501,866	1188,000	751,296 bis 1946,236
1	8	617,965	203,519 bis 1876,383	367,317	218,410 bis 1752,341
2	5	412,379	61,537 bis 2763,478	211,000	-

Tabelle 32: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von CrP bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	1,484	1,119 bis 1,849	0,996	2,000	1,000 bis 2,000
1	8	1,625	0,738 bis 2,512	1,061	2,000	0,000 bis 2,189
2	5	2,000	1,122 bis 2,878	0,707	2,000	-

9.3.3.2 Haptoglobin

Tabelle 33: Übersicht über die AUC von Hp bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	8,684	6,110 bis 11,259	7,019	6,815	6,256 bis 6,983
1	8	7,764	2,676 bis 12,851	6,085	5,810	3,848 bis 13,302
2	5	16,437	0,480 bis 32,394	12,851	16,325	

Tabelle 34: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von Hp bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	1,903	1,497 bis 2,309	1,106	2,000	1,586 bis 3,000
1	8	2,125	1,427 bis 2,823	0,835	2,000	1,000 bis 3,000
2	5	1,800	0,761 bis 2,839	0,837	2,000	

9.3.3.3 Interleukin-6

Tabelle 35: Übersicht über die AUC von IL-6 bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	1197,984	637,477 bis 1758,490	1528,086	721,500	473,909 bis 1000,352
1	8	803,000	537,816 bis 1068,184	317,198	746,500	511,561 bis 1245,518
2	5	6120,400	-9665,685 bis 21906,485	12713,653	562,000	-

Tabelle 36: Übersicht über den Maximalwert von IL-6 bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = IU/l, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	916,484	380,489 bis 1452,479	1461,262	482,000	257,955 bis 689,104
1	8	468,500	251,277 bis 685,723	259,830	400,000	244,565 bis 736,940
2	5	5665,000	-9432,658 bis 20762,658	12159,214	218,000	-

Tabelle 37: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von IL-6 bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	1,161	0,781 bis 1,541	1,036	1,000	0,586 bis 2,000
1	8	1,500	0,726 bis 2,274	0,926	1,500	0,811 bis 2,189
2	5	1,200	-0,160 bis 2,560	1,095	1,000	-

9.3.3.4 Laktat

Tabelle 38: Übersicht über die AUC von Laktat bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Geom. Mittelwert	95 % CI	Medianwert	95 % CI
0	31	6,672	5,756 bis 7,733	6,620	5,297 bis 7,891
1	8	6,058	4,507 bis 8,141	6,184	4,046 bis 8,134
2	5	6,165	3,289 bis 11,555	5,245	-

Tabelle 39: Übersicht über den Maximalwert von Laktat bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = mmol/l, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Geom. Mittelwert	95 % CI	Medianwert	95 % CI
0	31	3,416	2,865 bis 4,074	3,420	2,520 bis 3,918
1	8	3,571	2,125 bis 6,001	3,854	1,813 bis 7,564
2	5	3,239	1,375 bis 7,633	2,780	-

Tabelle 40: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts von Laktat bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	0,871	0,472 bis 1,270	1,088	0,000	0,000 bis 1,000
1	8	1,250	0,276 bis 2,224	1,165	1,500	0,000 bis 2,189
2	5	0,800	-0,560 bis 2,160	1,095	0,000	-

9.3.3.5 Kreatinkinase

Tabelle 41: Übersicht über die AUC der CK bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Geom. Mittelwert	95 % CI	Medianwert	95 % CI
0	31	1636,053	1086,863 bis 2462,749	2234,500	1003,552 bis 3115,220
1	8	1100,898	407,487 bis 2974,264	633,135	461,933 bis 2953,912
2	5	815,188	164,491 bis 4039,934	433,500	-

Tabelle 42: Übersicht über den Maximalwert der CK bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = U/l, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Geom. Mittelwert	95 % CI	Medianwert	95 % CI
0	31	1018,173	651,344 bis 1591,595	1272,000	751,296 bis 2096,017
1	8	666,063	230,338 bis 1926,041	376,943	311,180 bis 1752,341
2	5	412,379	61,537 bis 2763,478	211,000	-

Tabelle 43: Übersicht über die Zeit zum Erreichen des Maximalwerts der CK bei 44 operierten Hunden über einen Zeitraum von 4 Tagen. Einheit = Tage, Gruppe 0 = keine, Gruppe 1 = Minorkomplikationen, Gruppe 2 = Majorkomplikationen

Gruppe	n	Mittelwert	95 % CI	SD	Medianwert	95 % CI
0	31	1,258	0,930 bis 1,586	0,893	1,000	1,000 bis 1,000
1	8	1,000	0,553 bis 1,447	0,535	1,000	0,811 bis 1,189
2	5	0,800	0,245 bis 1,355	0,447	1,000	-

10 DANKSAGUNG

Ich möchte mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg für die Überlassung des interessanten Dissertationsthemas und die persönliche und konstruktive Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Arbeit bedanken.

Großer Dank geht an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die mir während der gesamten Zeit beim Sammeln meiner Proben zur Seite standen und deren Hilfe unerlässlich war. Ohne die Unterstützung des Labors der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, und besonders ohne Herrn Holzheu, wäre ein Teil der Messungen nicht möglich gewesen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Roth und Frau Murgott sowie bei Herrn Prof. Dr. Moritz und Frau Zielinsky, die die Messung der Parameter im Labor der Justus-Liebig-Universität Gießen möglich machten.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Reese für seine geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Lieben Dank an Tine, Dani, Helena und Natascha für die emotionale Unterstützung während dieser Zeit, in der sie mich mit verschiedenen kreativen Freizeitaktivitäten ablenkten und mir Mut zusprachen.

Von ganzem Herzen danke ich Lucia und Chris, die mich immer wieder zum Lachen brachten, mich in allen Lebenslagen ertrugen und mich mitten in der Nacht wieder auf die Beine brachten.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern, die mich stets bedingungslos und kraftvoll in allen Lebenslagen unterstützen, dafür sorgen, dass es mir an nichts fehlt und mir zeigen, wie stolz sie auf mich sind.